

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
LYON

Année 1977 - N. 182

TRAITEMENT DE LA MENINGITE CEREBROSPINALE AFRICAINE
PAR INJECTION INTRAMUSCULAIRE UNIQUE DE CHLORAMPHENICOL
EN SUSPENSION HUILEUSE.

D'après 113 observations recueillies à Bobo-Dioulasso (Haute-Volta)
dans un service de pédiatrie.

Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 2 Mai 1977

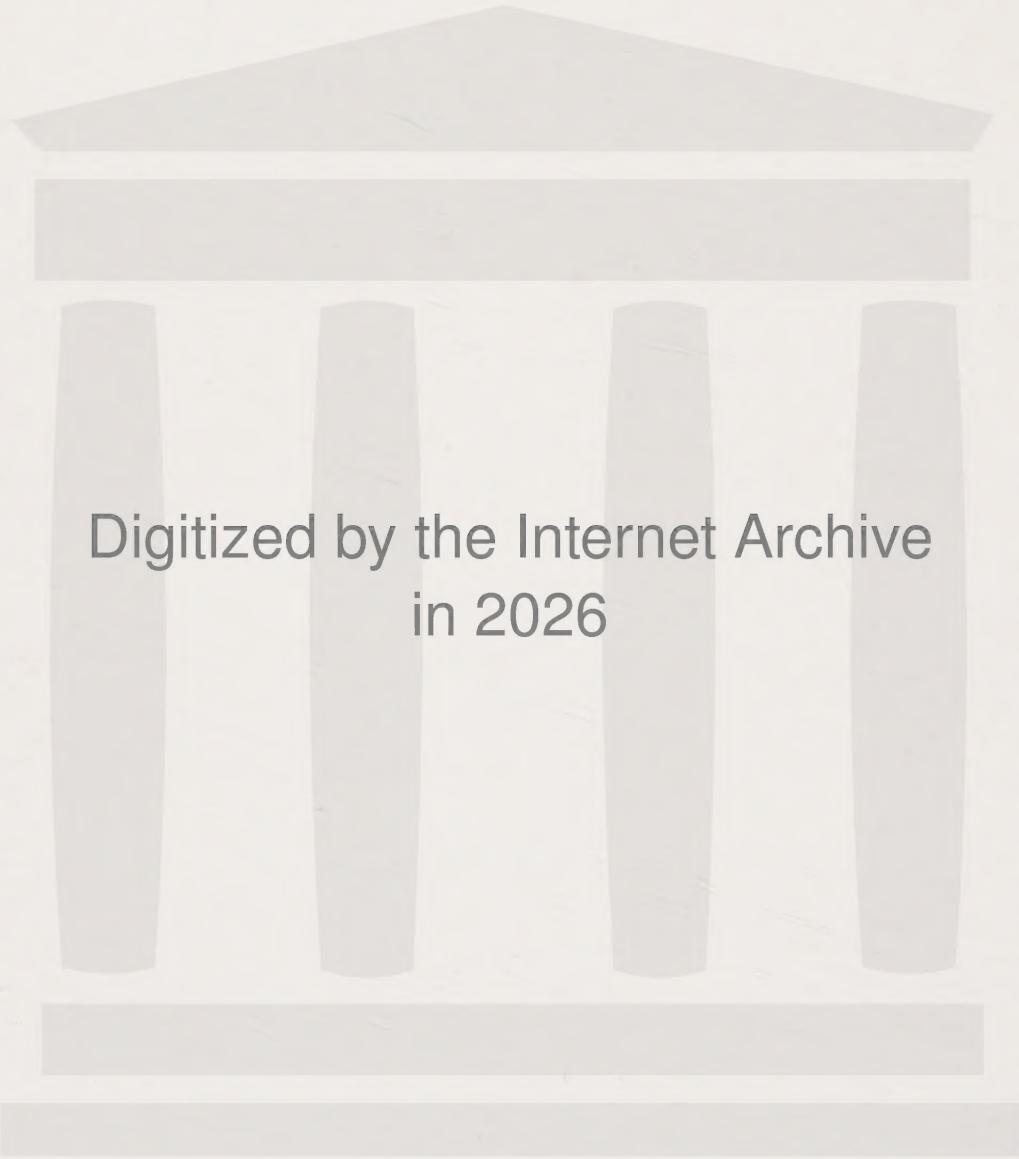
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gilbert DANJOU

né le 20 Février 1947

à Lyon



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0016

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON

Année 1977 - N. 182

TRAITEMENT DE LA MENINGITE CEREBROSPINALE AFRICAINE
PAR INJECTION INTRAMUSCULAIRE UNIQUE DE CHLORAMPHENICOL
EN SUSPENSION HUILEUSE.

D'après 113 observations recueillies à Bobo-Dioulasso (Haute-Volta)
dans un service de pédiatrie.



Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 2 Mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gilbert DANJOU

né le 20 Février 1947

à Lyon

THE UNIVERSITY OF LEIDEN
HAS THE HONOUR TO ANNOUNCE
THAT IT HAS PURCHASED
A COPY OF THE
WORK BY THE
LATE MR. J. H. VAN DER
KAMPE



THE UNIVERSITY OF LEIDEN
HAS THE HONOUR TO ANNOUNCE
THAT IT HAS PURCHASED
A COPY OF THE
WORK BY THE
LATE MR. J. H. VAN DER
KAMPE

U N I V E R S I T E C L A U D E - B E R N A R D
=====

Président de l'Université - Professeur GERMAIN D.

Premier Vice-Président - Professeur ELBAZ E.

=====

Secrétaire Général - M. RAMBAUD J.

=====

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEUR DIRECTEUR

ALEXIS-CARREL - Professeur R. MORNEX

GRANGE-BLANCHE - Docteur SALLE B. (Maître de Conférences Agrégé)

LYON-NORD - Docteur NEIDHARDT J.P. (Maître de Conférences Agrégé)

SUD-OUEST - Professeur NORMAND J.

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur REVILLARD (Maître de Conférences Agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Docteur MORGON A. (Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur BIZOLLON C.A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Docteur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - Professeur COMBET E.

PHYSIQUE - Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Professeur HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE - Professeur GINET R.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Melle le Professeur WORBE Jeanne-Françoise

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 1 - Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 2 - Professeur GALLET - Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - M. MONNET Guy - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur GUSAKOW M.

U.E.R. DE MECANIQUE - Professeur COMTE-BELLIOT Geneviève.

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT DE L'U.E.R. ALEXIS-CARREL

=====

1er Cycle

Anatomie	M. le Professeur BOUCHET Alain
Biologie	M. le Professeur GIROD Christian
Chimie-Biochimie	M. le Professeur COLOBERT Louis
	M. le Docteur NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé
Histologie-Embryologie-Cytogénétique	M. le Professeur GIROD Christian
Mathématiques-Statistiques	M. le Professeur SITE Jean
Physiologie	M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé
	M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé
Physique-Biophysique	M. le Professeur BERGER Michel
Psychologie-Médicale	M. le Professeur GUYOTAT Jean
Sciences Sociales et Economie Médicale	M. le Professeur ROCHE Louis

2e Cycle

Anatomie Pathologique	M. le Professeur TOMMASI Michel
	M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé
Bactériologie	M. le Professeur FLEURETTE Jean
Cardiologie	M. le Professeur FROMENT Roger
	M. le Professeur GONIN André
Chirurgie Cardiaque	M. le Professeur MARET Gilbert
Chirurgie Digestive	M. le Professeur FRANCILLON Jacques
Chirurgie Générale	M. le Professeur LIARAS Henri
	M. le Professeur DESCOTES Jacques
	M. le Docteur SPAY Georges, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Infantile	M. le Docteur DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé
Chirurgie Osseuse-Orthopédique	M. le Professeur de MOURGUES Georges M. le Docteur COMTET Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Dermatologie	M. le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé
Endocrinologie	M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences Agrégé
Gastro-Entérologie	M. le Professeur BEL André
Génétique Générale	M. le Docteur HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé
Gynécologie	M. le Professeur ROCHET Yves M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé
Hémobioologie	M. le Professeur MOREL Pierre
Hygiène	M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé
Maladies Infectieuses	M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de Grâce
Maladies du Sang	M. le Professeur REVOL Louis
Médecine Expérimentale	M. le Professeur MORNEX René
Médecine Légale	M. le Professeur ROCHE Louis
Médecine du Travail	M. le Professeur BOURRET Jacques M. le Docteur EYSSETTE
Néphrologie	M. le Professeur FRANCOIS Bernard
Neuro-Chirurgie	M. le Professeur MANSUY Louis M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences Agrégé
Neurologie	M. le Professeur DEVIC Michel
Obstétrique	M. le Professeur GARMIER René
Ophtalmologie	M. le Docteur PAUPERT-RAVAULT, Maître de Conférences Agrégé
Oto-Rhino-Laryngologie	M. le Professeur MARTIN Henri
Parasitologie	Melle le Docteur BATTESTI
Pédiatrie	M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie	M. le Docteur EVREUX, Maître de Conférences Agrégé
Pneumo-Phtisiologie	M. le Professeur TOURAINE Roger M. le Docteur BERNARD J.P., Maître de Conférences Agrégé
Psychologie	M. le Professeur GUYOTAT Jean M. le Docteur MARIE-CARDINE, Maître de Conférences Agrégé
Radiologie	M. le Docteur BUFFARD, Maître de Conférences Agrégé M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé
Rhumatologie	M. le Docteur MEUNIER, Maître de Conférences Agrégé
Séméiologie Chirurgicale	M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Séméiologie Médicale	M. le Professeur VIALA Jean-Jacques
Stomatologie	M. le Professeur DUMAS Pierre
Urgence-Réanimation	M. le Professeur DELEUZE Raymond Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé
Urologie	M. le Docteur DUBERNARD P.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES AMIS

En témoignage de mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir présider et juger cette thèse.

Soyez-en sincèrement remercié et veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Professeur J.P. GARIN

Monsieur le Professeur M. REY

Ils ont bien voulu être nos juges, eux qui nous ont fait bénéficier de leurs connaissances et de leur précieux enseignement.

Qu'ils nous permettent de leur exprimer ici nos plus vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur L. OUEDRAOGO

Nous avons beaucoup apprécié l'accueil que vous nous avez réservé dans votre service.

Permettez-nous de vous en exprimer ici toute notre gratitude.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur DELEUZE

Monsieur le Professeur MARION J.

Monsieur le Professeur GOINARD

Monsieur le Professeur MAGNIN

Monsieur le Professeur PASQUIER

Monsieur le Professeur FROMENT

Monsieur le Professeur DEVIC

Monsieur le Professeur LARBRE

Monsieur le Professeur THIERS

P L A N

=====

INTRODUCTION

I - EPIDEMIOLOGIE DE LA M.C.S. EN AFRIQUE

A - Etude Epidémiologique Générale

- 1) Agent pathogène
- 2) Réservoir de germe
- 3) Transmission du germe
- 4) Pathogénie de la M.C.S

B - Epidémiologie Africaine

- 1) Aspect épidémique
- 2) Aspect endémo-sporadique

II - ASPECTS CLINIQUES DE LA M.C.S. EN AFRIQUE

A - La M.C.S. à Méningocoque

- 1) Forme typique
- 2) Formes atypiques
- 3) Diagnostic
- 4) Evolution

B - Les Méningites à autres germes

- 1) Pneumocoque
- 2) Hemophilus Influenzae

III - PROBLEMES THERAPEUTIQUES ACTUELLEMENT POSES PAR LA M.C.S. EN AFRIQUE

A - Les conditions sanitaires

B - Les exigences thérapeutiques

C - Sulfamides et sulfamido-résistance

D - Les antibiotiques

E - Attitude pratique

F - Prévention de la M.C.S.

IV - TRAITEMENT DE LA M.C.S. EN AFRIQUE PAR INJECTION UNIQUE I M DE CHLORAMPHENICOL

A - Protocole

B - Application

C - Résultats

D - Discussion

CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

Contrairement à ce qui se passe en Europe et aux Etats-Unis où elle sévit surtout sur le mode endémo-sporadique, et où les épidémies sont limitées à quelques collectivités, la Méningite Cérébro Spinale constitue un problème de santé publique majeur pour un grand nombre de Pays d'Afrique.

Périodiquement et sans que rien ne les laisse prévoir, de vastes épidémies balaient l'ensemble ou une partie de leur territoire. Tous ces pays sont situés dans une zone dénommée par LAPEYSSONNIE "ceinture de la méningite" alors qu'en dehors de celle-ci, la méningite ne sévit guère que sous le mode endémo-sporadique.

Il s'agit là d'un véritable fléau qui, bouleversant les structures socio-économiques de ces pays, ainsi que les programmes de lutte contre les autres maladies transmissibles, doit être combattu vigoureusement.

Certes la vaccination soulève actuellement plus que des espoirs. Mais les conditions sanitaires propres à l'Afrique actuelle rendent son application particulièrement difficile sur une aussi vaste échelle.

Les moyens thérapeutiques classiques, à propos desquels on a parlé de "prophylaxie de la létalité" conservent donc tout leur intérêt. Or les sulfamides qui en constituaient l'élément essentiel, voient leur efficacité et leur emploi amoindris par le développement rapide de la sulfamido-résistance méningococcique.

Il importait dès lors de mettre sur pied une solution de remplacement, et un nouveau protocole thérapeutique, faisant appel au chloramphénicol intramusculaire, a été proposé par M. REY. C'est ce protocole qui a été appliqué dans le service de pédiatrie de l'hôpital de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta) dirigé par le Dr L. OUEDRAOGO.

Lors de notre séjour à Bobo-Dioulasso en 1974, nous avons participé à la mise en place de ce protocole, et traité personnellement 39 malades. En 1975 notre successeur, L. PERINO, avec l'aide du Dr SALIOU (Centre Muraz), a traité à son tour 74 nouveaux malades.

Les résultats obtenus par le chloramphénicol intramusculaire, administré le plus souvent en injection unique, dans cette série de 113 malades, seront exposés après une mise au point sur les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la méningite cérébro-spinale en Afrique.

I - EPIDEMIOLOGIE DE LA MENINGITE CEREBRO-SPINALE EN AFRIQUE

Le terme classique de "méningite cérébro-spinale" est habituellement synonyme de méningite à méningocoque, et sous-entend le risque épidémique exclusivement lié à cette méningite.

Cependant le souci d'éviter toute confusion avec les méningites purulentes bactériennes non méningococciques conduit à employer souvent l'expression "méningite cérébro-spinale à méningocoque", comme si la méningite cérébro-spinale pouvait désigner l'ensemble des méningites purulentes.

En effet il peut être difficile de dissocier, en pratique courante, les méningites méningococciques des autres méningites purulentes.

Ainsi, pour le clinicien, les méningites purulentes représentent une entité clinique que souvent seule l'étude bactériologique du L.C.R. peut attribuer à tel ou tel germe, et qu'il faut traiter d'urgence, avant même d'avoir un diagnostic bactériologique.

D'autre part, si en période d'épidémie, on peut parier que la plupart des cas observés sont dûs au méningocoque, il en va tout autrement en dehors des épidémies, où la part du méningocoque peut être minoritaire, à côté d'autres germes fréquents, particulièrement en Afrique, tels que le pneumocoque et *Hemophilus influenzae*.

C'est pourquoi il nous paraît indispensable de ne pas négliger dans notre étude les méningites purulentes non méningococciques, même si le traitement qui représente l'objectif de notre travail est avant tout destiné à la méningite cérébro-spinale épidémique.

A - EPIDEMIOLOGIE GENERALE DES MENINGOCOCCIES.

1) L'agent pathogène : le méningocoque.

Découvert par WEICHSELBAUM en 1887, *Neisseria Meningitidis* est un diplocoque Gram négatif intra ou extra-cellulaire ne présentant pas de grandes difficultés d'identification.

Il s'agit malheureusement d'un germe fragile et il importe d'insister sur ce point particulièrement en ce qui concerne l'Afrique.

En effet le méningocoque est très sensible à la chaleur et ne survit pas plus d'une heure et demie à une température de 40° C. Il craint également

les écarts de température, la dessiccation et le froid modéré (+ 4° C). Il est en outre détruit par les rayons ultra-violet : une heure d'exposition au soleil suffit à sa destruction (2, 204).

Ces conditions se trouvent idéalement réunies en Afrique.

Seules de très basses températures (- 70° C) permettraient son transport en toute sécurité, ce qui s'avère illusoire en l'état actuel des choses. Aussi DARRIGOL et GHIPPONI (152) ont-ils proposé de transporter le L.C.R. dans un tube fixé, avec du sparadrap, sur la poitrine ou sous l'aisselle du messenger. Le germe est ainsi protégé de la lumière du jour et en même temps conservé à la température du corps. Il faut prendre garde que la sueur ne vienne souiller le liquide. Ce procédé semble avoir donné toute satisfaction aux auteurs, même lorsque le transport durait 5 heures. Une autre solution consiste à transporter le prélèvement dans un coffret isotherme maintenu à la température appropriée au moyen de bouillottes contenant de l'eau à 40° - 50° C (152).

Quoi qu'il en soit il est indispensable d'acheminer rapidement les prélèvements, en moins de 6 heures, vers le laboratoire chargé de leur mise en culture.

Quelle que soit la nature du prélèvement (L.C.R. - Sang - Nasopharynx), il faut utiliser des milieux spéciaux ou enrichis par du sang du sérum ou de l'ascite tels que le milieu de MUELLER-HINTON à l'amidon, et incubés à 37°. Le milieu plus sélectif de THAYER et MARTIN serait plus pratique pour la recherche des porteurs rhinopharyngés.

La culture pousse en 24-48 heures, sous formes de petites colonies arrondies, lisses et translucides.

Le germe est aérobic strict, possède une catalase et une oxydase et fermente le glucose et le maltose (111, 115, 157, 204).

L'étude de la paroi bactérienne a permis la découverte au niveau de sa couche la plus superficielle, trilamellaire, de l'existence de polyosides spécifiques du groupe sérologique. Ces polyosides ont pu être isolés et ont été reconnus comme le support de la spécificité immunologique (GOLDSCHNEIDER, GOTSCHLICH et ARTENSTEIN - 77).

La structure chimique de certains de ces polysaccharides est actuellement connue et a permis de préciser le classement sérologique des méningocoques en différents groupes :

Sérogroupe A = Phosphate de N-acetyl O-acetyl-3 mannosamine (α 1-6)
B = Acide N - acetylneuraminique (α 2-8)
C = Acide N - acetyl O - acetylneuraminique (α 2-9)
D = à l'étude
X = Phosphate de N-acetylglucosamine (α 1-4)
Y = Acide N-acetylneuraminique : glucose

Sérogroupe Z = A l'étude
Z' = Acide desoxy - 3 D - Mannooctulosonique
W 135 = A l'étude

L'utilisation de méthodes sérologiques, telle la microbactéricidie par exemple, a permis de détecter au sein des différents séro-groupes un certain nombre de sérotypes désignés par des chiffres arabes : 1, 2, 3, 4, etc... C'est une protéine de surface qui est responsable de cette spécificité de type.

Ainsi FRASCH et CHAPMAN ont dénombré 12 sérotypes distincts (= 1, 2, 3,..... 11, 12) dans le sérogroupe B (65). Ces auteurs ont par ailleurs constaté que la plupart des méningites dues au sérogroupe B étaient liées au sérotype 2 fréquemment retrouvé dans l'entourage immédiat des malades.

Les sérotypes 8 et 9 seraient, également, de temps à autre, associés à des méningococcies ou à des méningites cérébrospinales, en dehors des épidémies.

Il a également été mis en évidence plusieurs sérotypes dans le groupe C, alors que le groupe A ne semble n'en posséder qu'un seul.

Enfin des antigènes sérotypiques (S.T.A.) communs ont été trouvés entre les groupes B, C, Y et W 135 ; mais pas avec le groupe A (157, 202, 204).

Cette différenciation en de multiples sérotypes est très utile pour le choix des souches employées dans la préparation des vaccins. On peut ainsi envisager, que du fait de leurs S.T.A. communs, un vaccin actif contre le méningocoque B pathogène le serait aussi contre certains méningocoques des groupes C, Y et W 135 (202).

Il semble par ailleurs qu'un antigène de surface identique pour les groupes B et C (= sérotype 2) soit associé à la résistance aux sulfamides (208).

Cette identification de plus en plus précise du méningocoque est indispensable à l'établissement d'une surveillance épidémiologique correcte, elle-même indispensable pour l'utilisation des vaccins et des agents antimicrobiens appropriés.

Son intérêt est d'autant plus grand que, depuis 1967, on assiste à un certain remaniement dans la répartition géographique mondiale des différents groupes de méningocoques. En effet avant cette date, chaque groupe avait, pour ainsi dire, un champ de manoeuvre bien répertorié : ainsi les sérogroupe B, puis C, sévissaient surtout aux Etats-Unis ; le sérogroupe B dominait en Europe alors que le sérogroupe A, était pratiquement exclusif à l'Afrique. Certes ces données restent valables actuellement mais elles doivent être tempérées par la nette propension que montrent les méningocoques à diffuser en dehors de leurs territoires habituels.

Ainsi le méningocoque A a déjà été responsable d'épidémies meurtrières en Europe (lors de la première guerre mondiale, parmi les troupes alliées) ainsi qu'aux Etats-Unis (à Détroit en 1928-1929 et en 1944 dans certaines collectivités militaires) (63, 106).

Après avoir envahi progressivement le Bassin Méditerranéen au cours de ces dernières années : Maroc, Algérie, Egypte, Grèce et Iran (102, 111, 158, 183, 204) il est devenu de plus en plus fréquent en Europe. Ainsi en France, le pourcentage des méningites à méningocoque groupe A est passé de 10 % en 1972 (181) à environ 20 % en 1974 (125) et en 1975 (2). Il en est de même en Belgique (11,8 % en 1974 contre 2,4 % en 1971) (85).

Bien plus, les récentes épidémies du Brésil, des Pays Scandinaves et d'Asie, dues aussi bien à des méningocoques A qu'à des méningocoques B et C font s'interroger l'O.M.S. sur la possibilité d'une nouvelle pandémie de méningite cérébro-spinale (157).

Aucune situation épidémiologique ne doit donc être considérée comme définitivement fixée.

En effet trop de facteurs sont concernés, dont de nombreux encore peu connus, qui peuvent être à tout moment l'objet de profondes modifications, bouleversant alors les données établies.

2) Le Réservoir de Germes - Portage du Méningocoque.

Comme nous l'avons vu, le méningocoque, très fragile, est rapidement détruit dans le milieu extérieur. Il s'agit d'un germe strictement humain. C'est un hôte quasi exclusif du rhino-pharynx où il peut persister pendant 2 à 8 semaines sans provoquer nécessairement de troubles. Ce sont donc les porteurs sains qui constituent le véritable réservoir de germes, les malades ne jouant qu'un rôle minime dans la transmission, puisque non dangereux dès le début du traitement.

Les lois régissant ce portage sont encore mal connues. De nombreuses études faites dans les collectivités, militaires et civiles, ont cependant permis de préciser un certain nombre de points :

a - Dans toute collectivité, il existe toujours un certain pourcentage (1 à 5 %) de sujets porteurs, en permanence, de méningocoques : ce sont les porteurs chroniques (57, 63). Tout individu nouvellement introduit dans une collectivité et entrant en contact avec ces porteurs chroniques peut un jour ou l'autre devenir lui-même porteur. Etablir la prévalence d'un portage de façon ponctuelle n'a donc aucune signification épidémiologique dans la méningite cérébro-spinale : selon le moment où il a été établi, le pourcentage de porteurs peut varier de 5 à 60 %.

Et en particulier, vouloir fixer un "taux d'alarme" de la méningite cérébro-spinale, basé sur un pourcentage précis de sujets porteurs, constitue une "illusion dangereuse" (LAPEYSSONNIE - 106). Il ne semble d'ailleurs pas exister de relation étroite et constante entre le taux de portage et l'apparition de cas de méningite cérébro-spinale, même si on sait qu'une "épidémie" de porteurs peut précéder et accompagner les poussées. La méningite doit en effet être considérée comme un accident exceptionnel, dans la survenue duquel beaucoup d'inconnues subsistent (57, 59, 108, 115, 152).

b - La durée du portage est elle-même très variable : si dans les collectivités militaires on estime qu'elle est comprise entre 3 - 4 semaines et 3 mois (106), les enquêtes faites en période non épidémique dans les milieux civils montrent une durée de portage variant de 1 à 11 mois avec un taux d'acquisition d'environ 6 % par an (GREENFIELD, 80 ; LINZ, 116).

Il s'agit donc d'un portage long et d'une transmission lente (contrairement à ce qui pourrait se passer en période épidémique). Mais alors, peut-être est-il assimilable à un portage chronique ?

c - L'âge et le sexe ne semblent pas jouer de rôle fondamental (116). Cependant les hommes adultes seraient, pour certains, plus enclins à être porteurs que les femmes (GREENFIELD, 80).

d - Enfin, à l'intérieur d'une collectivité, tous les sérogroupes méningococciques peuvent être rencontrés chez les porteurs, même si classiquement le groupe B est le plus fréquent en période inter-épidémique.

Etablies à partir d'études effectuées dans un contexte particulier ces données sont tout de même applicables à l'Afrique. Le village africain constitue en effet un groupe humain semi-clos et plus ou moins isolé dans la savane. Il peut donc être assimilé à une collectivité (106).

Les travaux de J. ETIENNE et coll. (53-55) dans un village proche de BOBO DIOULASSO, en Haute-Volta, le confirment. L'enquête effectuée de Février 1972 à Janvier 1973 a permis de constater les points suivants :

- Le portage méningococcique est permanent mais son importance varie selon les saisons : il atteint son maximum en Janvier-Février au début de la saison sèche. Au moment de la saison des pluies en Juillet et en Août, il est à son niveau le plus bas, persistant pourtant au taux notable de 15 %.

- De manière générale 57 % des sujets examinés ont été porteurs de méningocoques à une ou plusieurs reprises et à un moment ou un autre de l'étude. Pour la durée de l'enquête, le taux moyen de portage atteint 20 %, soit un chiffre supérieur aux chiffres habituels. Les auteurs considèrent que 31 % des porteurs le sont de façon chronique, c'est à dire pendant au moins 6 mois. Le séro-groupe isolé n'est alors pas nécessairement le même d'un prélèvement à l'autre.

- Le sexe des porteurs n'a pratiquement aucune influence : les hommes sont un peu plus souvent porteurs que les femmes, mais surtout pendant les premiers âges de la vie, alors qu'après 25 ans, les femmes sont les plus atteintes.

- Enfin comme dans l'étude de BURIAN et coll. (28) au Mali, tous les sérogroupe connus de méningocoques se retrouvent dans la population examinée, mais avec prédominance du groupe A (25,3 %) qui confirme son caractère épidémio-gène, alors que le groupe B (16,7 %) ne vient qu'en troisième position, après les souches autoagglutinables (20,7 %).

En somme, mis en présence du méningocoque, l'homme peut réagir de deux façons : ou bien il fait très vite une méningococcémie et une méningite, éventualité rare ; ou bien il porte le méningocoque dans sa gorge pendant 3 ou 4 semaines, sans aucun signe clinique : le plus souvent il s'en débarrasse alors, mais il peut devenir porteur chronique et silencieux.

On peut en déduire que le taux de porteurs est le résultat d'un équilibre, fonction de l'indice de dissémination du méningocoque et du temps de portage.

En fait il s'agit là de données essentiellement quantitatives alors qu'aucune règle précise permettant de régir ce portage n'a pu être édictée.

On peut donc dire avec LAPEYSSONNIE que "Si on sait qui est porteur, on ne sait pas ce qu'il transmet" (179, p. 186).

3) Transmission du germe.

La transmission du méningocoque se fait par l'intermédiaire des gouttelettes de FLUGGE, donc par voie aérienne, directement et à courte distance, lors de la toux, des éternuements ou de la parole. La pérennité du germe est ainsi liée au passage inter-humain (24).

Tous les facteurs favorisant la promiscuité et le regroupement des personnes vont donc jouer un rôle favorable. Ainsi en est-il des mauvaises conditions d'hygiène et d'habitat, mais surtout des perturbations climatiques.

En Afrique, la pollution bactérienne de l'air des habitations constitue probablement un facteur important de transmission dans la méningite cérébro-spinale. On a remarqué que cette contamination paraît plus forte pendant la saison sèche (et froide) et qu'elle varie en fonction du degré de ventilation et du nombre des occupants de ces habitations (GHIPPONI, 69).

Enfin les infections virales respiratoires pourraient également jouer un rôle important dans la transmission du méningocoque. Par la toux, les éternuements et le catarrhe qu'elles entraînent, elles seraient un facteur fondamental de la dissémination des germes dans l'entourage des porteurs sains : ce processus pourrait ainsi rendre compte de la coïncidence saisonnière existant entre les maladies aiguës virales respiratoires et les maladies bactériennes respiratoires et méningées (LANDTHALER).

LANDTHALER se demande si ce ne serait pas par l'intermédiaire d'une recrudescence de ces infections virales que pourrait s'expliquer le rôle déclenchant des conditions climatiques sur les poussées de méningite.

Car la question demeure de savoir pourquoi la méningite cérébro-spinale apparaît chez certains. Comment expliquer en effet que parmi tous les individus en contact avec le méningocoque, seuls quelques-uns vont faire une méningite ?

Un certain nombre de facteurs, modifiant les conditions de réceptivité du germe, semblent intervenir.

4) Pathogénie.

On peut considérer le portage comme la résultante d'un équilibre entre l'hôte et le germe. Inversement, pour apparaître, la méningite nécessite la rupture de cet équilibre au profit du germe, lequel après avoir franchi la barrière que constitue la muqueuse rhino-pharyngée, disséminera jusqu'aux espaces sous-arachnoïdiens par voie hématogène.

Deux éléments interviennent donc :

- Le germe et son pouvoir pathogène
- L'hôte et ses moyens de défense.

a - Le germe et son pouvoir pathogène.

Tous les groupes méningococciques peuvent être à l'origine de méningite cérébro-spinale, mais ce sont essentiellement les groupes A, B et C qui se rencontrent. L'aspect épidémiologique et clinique de la méningite qu'ils provoquent n'est pas le même. Ainsi le méningocoque A paraît doué d'un pouvoir extensif, épidémique, beaucoup plus important que les autres, alors que le méningocoque B serait responsable d'un plus fort pourcentage de formes graves (2).

On a ainsi été amené à parler de "Virulence" du germe. L'existence de formations fibrillaires observées chez certaines espèces de Neisseria lui a même été plus ou moins rattachée (204).

Cette virulence serait exaltée à la suite des passages répétés d'homme à homme (57, 106). Elle serait donc maximum en période de transmission maximum. On admet aussi qu'elle se transmet de façon plasmidique.

En fait la connaissance des facteurs liés à la virulence des méningocoques est encore très incomplète. Les recherches sur ces facteurs méritent donc une priorité élevée car leur connaissance pourrait permettre d'identifier les souches les plus dangereuses et ainsi de prévoir les épidémies menaçantes (157).

b - L'hôte et ses moyens de défense.

Pendant longtemps on s'est interrogé sur la signification du portage rhino-pharyngé. Actuellement on sait clairement que ce portage correspond à une infection qui confère une immunité spécifique, comme pour la maladie.

Ceci était déjà soupçonné sur certains caractères épidémiologiques de la méningite cérébro-spinale :

- Rareté des récidives des méningococcies.
- Ce sont des sujets neufs (nouvelles recrues des collectivités militaires, nouveaux-nés et jeunes enfants des villages africains) qui sont victimes de la méningite.
- Quand une épidémie touche une région une année, elle ne la touche pas l'année suivante : on dit que la méningite se propage en tache d'huile et qu'elle ne revient pas sur ses pas (LAPEYSSONNIE 105, 106).
Inversement, une trop longue période d'armistice avec la maladie rend probable l'éclosion d'une épidémie, comme on l'a bien observé en Afrique.
- Enfin durée remarquablement fixe d'une poussée endémique de méningococcémies (de l'ordre de 2 à 3 mois) aussi bien dans les collectivités militaires que dans les villages africains (105).

Ainsi toutes ces données mettent l'accent sur le rôle du portage dans la création d'une immunité individuelle et collective (57, 60, 175, 204, 205).

On sait maintenant que l'immunité contre les méningococcies est de nature humorale. Ainsi dans une étude prospective, GOLDSCHNEIDER et coll. ont montré que les sujets qui ont présenté une méningite ne possédaient pas d'anticorps bactéricides circulants contre le germe qui les a infectés. De même les enfants agammaglobulinémiques sont très sensibles à la méningococcie, et chez les jeunes enfants l'incidence de la maladie en fonction de l'âge est liée à la disparition des anticorps maternels contre le germe (75, 76).

Mais de plus il semble qu'interviendraient également des anticorps locaux (Ig A sécrétoires) au niveau du rhino-pharynx. En effet, la muqueuse rhino-pharyngée est le substratum de la défense anti-bactérienne en ce qui concerne les germes à transmission aérienne. Toute atteinte à son intégrité fonctionnelle comporte donc un risque accru de dissémination bactérienne. Et de même ce qui peut induire une diminution d'efficacité des systèmes de défense immunitaires joue un rôle favorable à l'apparition d'une méningite.

C'est ainsi qu'un certain nombre de facteurs favorisants sont incriminés :

- Les agressions climatiques : en plus de leur effet sur le portage, elles agissent surtout sur la muqueuse rhino-pharyngée : rôle des variations importantes de température et du degré d'humidité ; circonstances météorologiques irritantes (vents secs, atmosphère poussiéreuse, etc...). Autant de facteurs qui provoquent une irritation de la muqueuse rhino-pharyngée et diminuent sa résistance à l'agression méningococcique.
- Les affections des voies respiratoires et surtout les affections virales (rougeole, oreillons, coqueluche).

Par leur action sur la muqueuse rhino-pharyngée dont elles inhiberaient les mécanismes de défense non spécifiques, elles favoriseraient la dissémination hématogène des germes (LANDTHALER). La période de leur incidence maximum coïncide d'ailleurs assez bien avec celle de la méningite cérébro-spinale. De plus leur pouvoir anergisant est bien connu.

- Enfin rôle des facteurs individuels :
 - . Physiques : surmenage, fatigue, malnutrition et autres carences, associations morbides particulières (paludisme).
 - . ou psychiques : transplantation, dépaysement, comme on l'a observé dans les collectivités militaires.

On voit donc que l'apparition de cas de méningite cérébro-spinale est subordonnée à la présence de nombreux éléments.

Suivant l'importance du rôle de chacun de ces facteurs et selon leur conjonction, la méningite sévira sur un mode endémo-sporadique ou sous forme épidémique. Si dans les régions tempérées c'est surtout sous le premier aspect qu'elle se manifeste, en Afrique, c'est son aspect épidémique, particulièrement bien étudié par LAPEYSSONNIE, qui en fait à la fois l'intérêt et la gravité.

B - ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DE LA M.C.S. EN AFRIQUE

1) L'aspect épidémique.

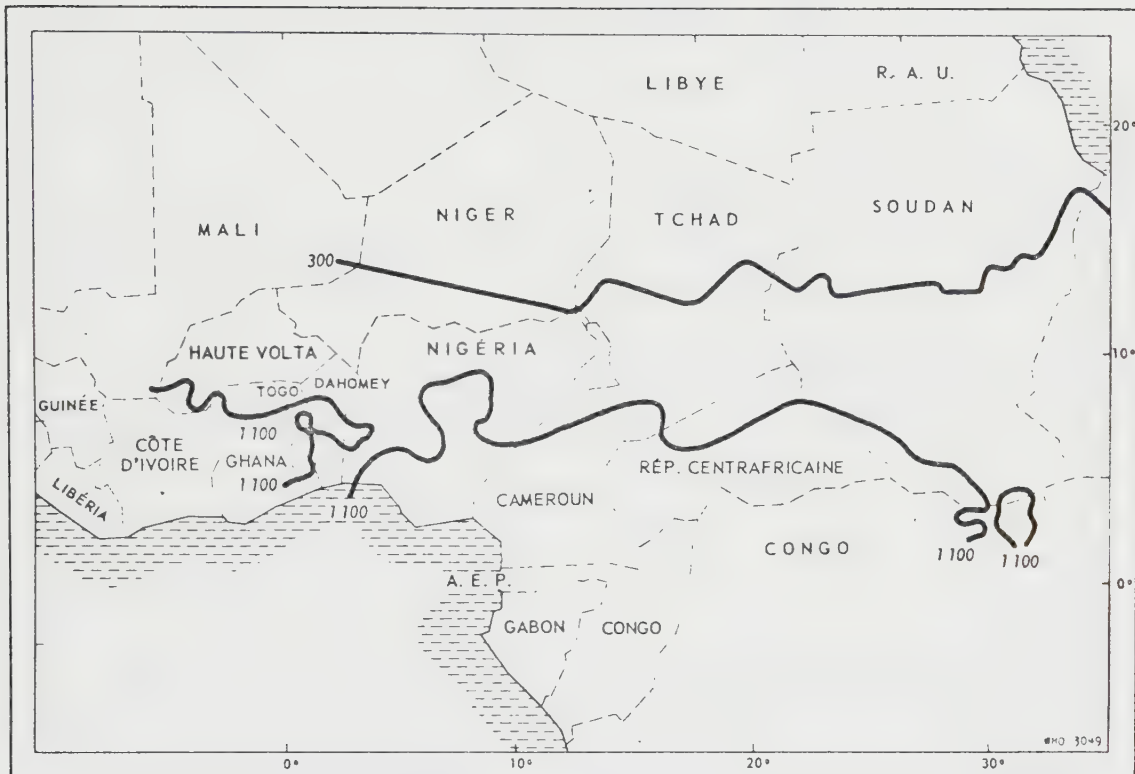
La méningite cérébro-spinale épidémique se manifeste essentiellement dans la "ceinture de la méningite" (105). Il s'agit d'une zone d'Afrique bien délimitée, qui s'étend de l'Océan Atlantique à la Mer Rouge, entre le désert Saharien et la forêt équatoriale : les isohyètes 300 mm et 1 100 mm en marquent les limites au Nord et au Sud. Cette bande de terre ceinturant l'Afrique couvre approximativement 10 millions de kilomètres carrés et compte plus de 40 millions d'habitants. Elle englobe ainsi une fraction plus ou moins importante du territoire des pays suivants (Fig. 1) :

- Sénégal, Mauritanie, Guinée, Mali, Haute-Volta, Ghana, Togo, Dahomey (à l'Ouest).
- Niger, Nigéria, Cameroun, Tchad, République Centrafricaine, (au centre).
- Soudan et Ethiopie (à l'Est).

Le climat de cette zone Sahélienne et de Savane Soudanienne y est remarquablement uniforme et se caractérise par l'existence d'une saison sèche longue (d'Octobre à Mai), et d'une saison des pluies courte (de Juin à Septembre).

FIGURE I

LA CEINTURE DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE



LAPEYSSONNIE 1963

Des épidémies y surviennent de façon insidieuse et capricieuse tout à fait imprévisibles. Cependant le caractère saisonnier de ces épidémies est très frappant : les premiers cas apparaissent en Novembre-Décembre, au début de la saison sèche, le maximum se situe en Février-Mars et la maladie disparaît en Mai-Juin au moment des premières pluies (Figure 2).

En effet, au cours de la saison sèche les conditions favorables à l'éclosion de la méningite sont au mieux réunies : les grands écarts de température entre le jour et la nuit, la chute du taux d'humidité relative en dessous de 10 % entre Janvier et Avril, le vent sec (Harmattan) soufflant presque en permanence d'Est en Ouest et chargé de fines particules de sable et de poussière, le froid nocturne enfin, sont autant de facteurs qui par leur rôle sur la transmission, sur la muqueuse rhino-pharyngée et sur les défenses immunitaires, favorisent, comme nous l'avons vu, l'éclosion des épidémies.

Ces épidémies peuvent frapper les grandes agglomérations, mais ce sont surtout les zones rurales qui sont les plus touchées. En fait, bien plus que de l'atteinte massive et uniforme d'une région, il s'agit d'une sommation d'épidémies, frappant capricieusement les collectivités villageoises éparpillées dans la savane, souvent sur des étendues considérables.

Il existe ainsi, une variation multi-annuelle. Dans les Etats de l'O.C.C.G.E. (x) (Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies) ont été déclarés (135, 151, 155, 200) :

19 000 cas en 1962
5 à 7 000 cas de 1963 à 1968
21 500 cas en 1969
40 000 cas en 1970
15 500 cas en 1971

Les clochers correspondent à des épidémies dans certains pays :

- 16 444 cas en Haute Volta en 1957
- 15 400 cas au Niger en 1962
- 11 635 cas au Mali en 1969
- 19 960 cas en Haute Volta
11 800 cas au Niger en 1970
- 6 000 cas en Haute Volta
4 000 cas au Niger en 1971

Ainsi, s'il existe bien des flambées épidémiques, il est cependant impossible de parler de périodicité (Figure 3).

Quoi qu'il en soit, en un lieu donné, une épidémie dure régulièrement trois mois, et elle disparaît (qu'il pleuve ou non...) : c'est le délai reconnu pour l'instauration d'une immunité collective suffisante pour enrayer la maladie.

(x) L'O.C.C.G.E. regroupe les pays suivants : Côte d'Ivoire - Dahomey - Haute-Volta - Mali - Mauritanie - Niger - Sénégal - Togo - France.

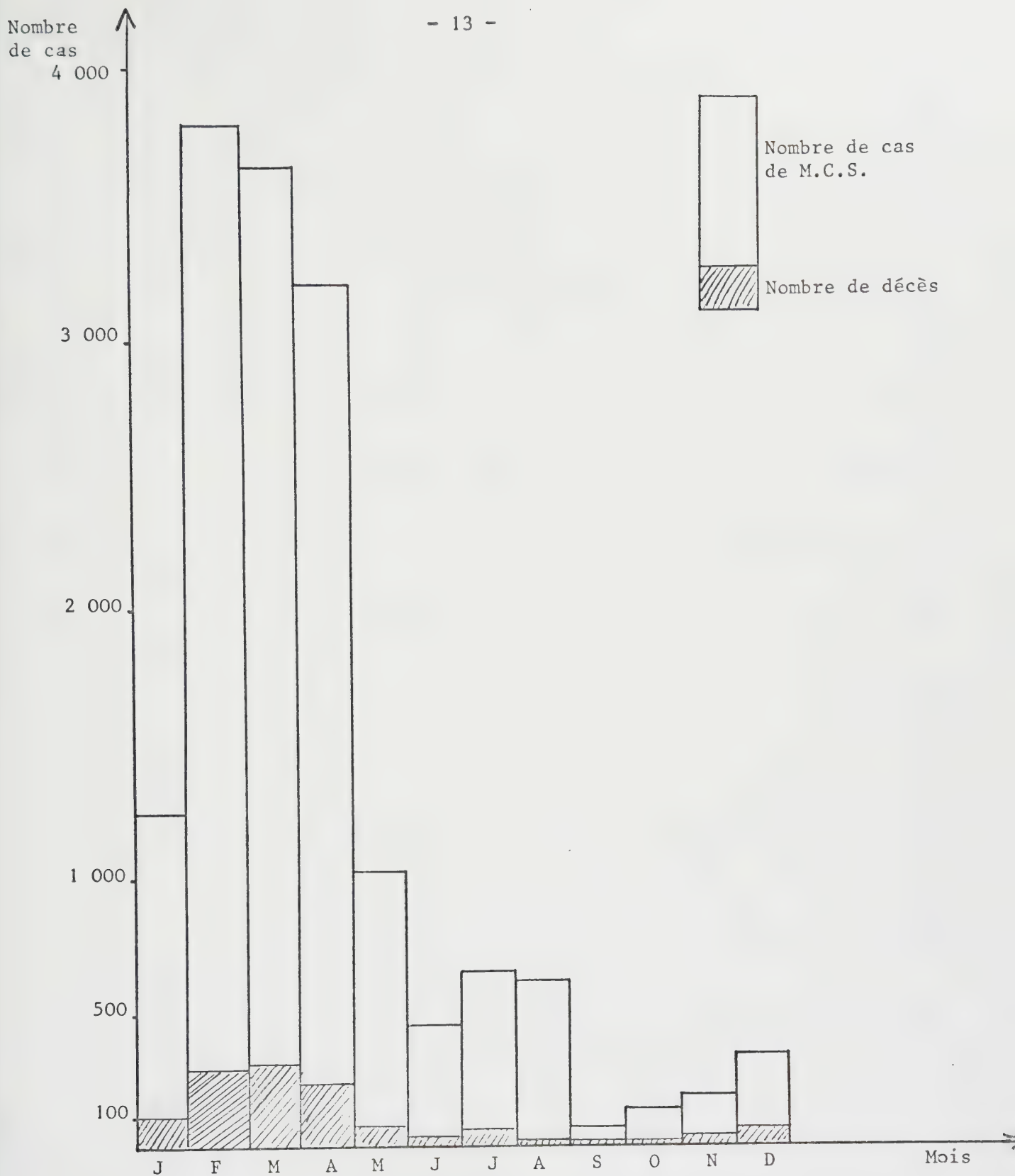


FIGURE 2 - Répartition mensuelle de la MCS dans les Etats de l'OCCGE en 1971
(Cas et Décès) d'après MONCHICOURT.



de MCS dans les Etats de l'OCCCE -
(d'après TRIAU (200) et OMS (155))

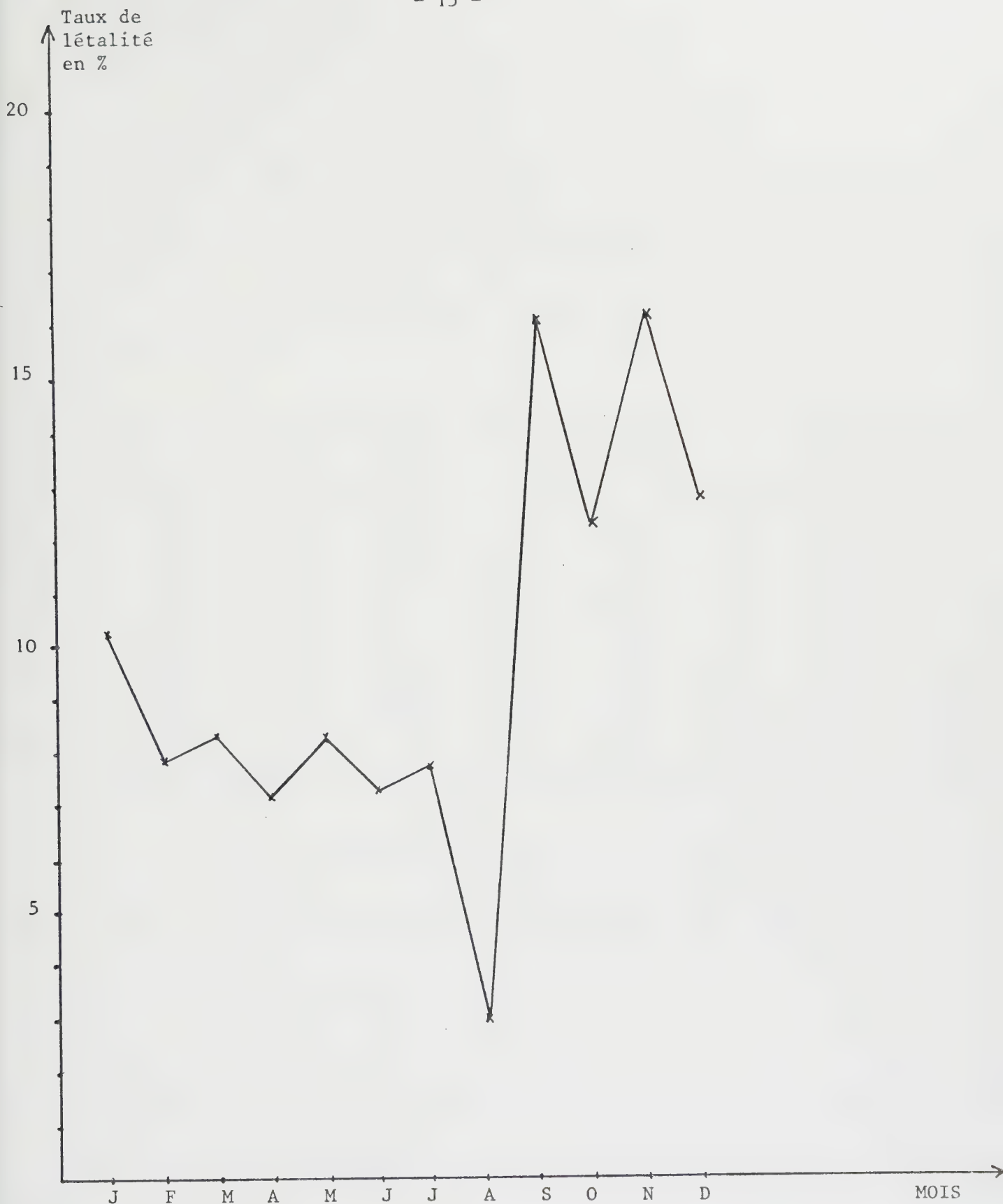


FIGURE 4 - Variations mensuelles du taux de létalité de la MCS dans les pays membres de l'OCCGE pour 1971.
(d'après MONCHICOURT)

Méningite Cérébro-Spinale à Méningocoque

Taux de létalité comparé entre les Etats membres de l'OCCGE,
la Haute-Volta et la France.

(= nombre de décès pour 100 cas)

	OCCGE	HAUTE-VOLTA	FRANCE
1962	10,3	14,3	13,5
1963	15,3	22,4	7,9
1964	15,4	19	10,1
1965	8,3	18,9	11,9
1966	14	21	9,4
1967	10	18,2	14,1
1968	8,5	19,3	8,7
1969	10,5	12,8	7,5
1970	8,35	7,6	8,6
1971	8,2	9,2	7,2
1972	?	14,9	6,4

TABLEAU I

(d'après Triaux et Monchicourt)

C'est ainsi que l'incidence totale d'une épidémie dans une région donnée se situe le plus souvent entre 10 et 15 ‰ et dépasse rarement 30 ‰. En fait, cette incidence est variable d'une région à l'autre. Ainsi en Afrique de l'Ouest, la Mauritanie, la Guinée et la Côte d'Ivoire, constituent un groupe à faible incidence, alors que le Sénégal, le Mali, la Haute-Volta et le Niger sont sujets à une forte incidence.

On considère, de manière générale, que la cote d'alerte est atteinte dans ces pays à partir de 1 malade pour 1 000 habitants par semaine, soit une incidence de 12 pour 1 000 sur 3 mois (135).

Ce sont surtout les sujets jeunes qui sont atteints : ainsi dans la ceinture de la méningite le groupe d'âge 0 à 5 ans représente 25 à 30 % des notifications et n'est dépassé que par le groupe d'âge 5 à 15 ans avec 45 à 50 % des cas et des morts. A eux deux ils totalisent donc 70 à 80 % des malades et des morts, alors qu'ils ne représentent que 45 % de la population totale.

Enfin les garçons sont un peu plus fréquemment atteints que les filles (68, 74, 105, 135, 153, 179).

Actuellement le taux de létalité de ces épidémies est d'environ 10 % en moyenne, quelles que soient les tranches d'âge considérées jusqu'à 30 ans. Il augmente au-delà de 30 ans pour atteindre 33 % après 40 ans. Cependant les statistiques seraient en faveur du milieu rural par rapport au milieu urbain et on note une diminution du pourcentage des décès en fin de poussée épidémique (Figure 4).

Ce taux de létalité est directement fonction de la précocité diagnostique et de l'efficacité thérapeutique. Il n'a donc cessé de décroître avec le temps : de 44 % en 1937, il est passé à 28 % de 1944 à 1951, et a atteint le taux actuel vers les années 1960 (105, 106, 135, 151, 200) (Tableau I).

Le fait que le méningocoque A soit alors le germe quasi exclusif (il représente en effet plus de 90 % des étiologies) explique en partie ce taux de létalité somme toute assez satisfaisant (58, 68, 105, 115, 153, 184, 196).

Cependant d'autres germes peuvent être rencontrés et il s'agit alors essentiellement du pneumocoque et de Hemophilus influenzae. En fait, leur fréquence est maxima en période inter-épidémique où la méningite sévit alors à l'état endémo-sporadique.

2) Les méningites purulentes endémo-sporadiques.

Bien que n'ayant pas le caractère catastrophique des épidémies, la méningite endémique représente cependant une part importante de la pathologie africaine : en effet, c'est sur ce fond permanent que se greffent les poussées épidémiques de M C S.

Cette méningite endémique sévit partout où la densité humaine est suffisante, pendant toute l'année, avec cependant, en saison sèche, une recrudescence due surtout au méningocoque.

Dans l'important travail que lui ont consacré REY et TREVOUX à Dakar, on observe que globalement le pneumocoque est le germe le plus fréquent, suivi de très près par le méningocoque, chacun représentant 1/4 des cas environ. L'*Hemophilus influenzae* ne vient qu'en troisième position avec 9,3 % des cas. La morbidité moyenne est de l'ordre de 50 pour 100 000 habitants.

L'incidence de la maladie varie beaucoup en fonction de l'âge : elle est très élevée chez le nourrisson (près de 3 ‰), s'effondre chez l'enfant, remonte un peu entre 15 et 20 ans, s'abaisse à nouveau chez l'adulte et enfin se relève légèrement chez le sujet âgé.

En fait ces variations de l'incidence en fonction de l'âge sont très différentes d'un germe à l'autre. Ainsi le pneumocoque a une incidence très élevée chez le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à l'âge de 2-3 ans ; elle s'effondre nettement chez les enfants plus grands mais persiste élevée chez l'adulte. De même *Hemophilus influenzae* atteint surtout les moins de 3 ans, avec une prédilection pour la première année de la vie. Alors que le méningocoque s'observe essentiellement chez les enfants de 4 à 20 ans et se raréfie quelque peu chez l'adulte.

On peut ainsi distinguer, d'un point de vue pratique, quatre tranches d'âge :

- Les nouveaux-nés chez qui le pneumocoque domine largement.
- Les nourrissons et enfants de moins de 3 ans pour lesquels le pneumocoque est toujours dominant, mais suivi de près par *Hemophilus influenzae*, alors que le méningocoque est rare.
- Les enfants, adolescents et jeunes adultes de 4 à 25 ans où le méningocoque est très largement majoritaire.
- Les adultes enfin où le méningocoque et le pneumocoque se partagent à peu près également.

Enfin il semble que le sexe masculin soit, dans ce type épidémiologique, plus fréquemment atteint que le sexe féminin, surtout dans la tranche d'âge de 0 à 10 ans et chez l'adulte (60 à 70 % de garçons). Cette prépondérance masculine est également variable avec le germe et est plus marquée pour le méningocoque.

De semblables variations selon l'âge, et le germe se retrouvent en ce qui concerne la létalité.

Ce taux de létalité est habituellement plus élevé qu'en période épidémique, atteignant 17 % en moyenne, mais avoisinant 40 % dans l'étude de REY et TREVOUX. Il est expliqué par la particulière fréquence des méningites à

pneumocoque dont on sait combien elles sont de mauvais pronostic, surtout en Afrique (8, 114, 150, 159, 161, 162), et par la prédilection de l'atteinte des nourrissons, le plus souvent fragilisés par la malnutrition.

Ainsi, la méningite constitue en Afrique un problème de Santé Publique considérable.

Pour en apprécier l'importance, il suffit de citer deux chiffres :

En 1973 on estimait à plus de 800 000 le nombre de cas de M.C.S. apparus depuis 1939, dont 150 000 mortels (153).

D'une superficie de 274 000 km² et presque entièrement contenue dans la boucle du Niger, la Haute-Volta est située entre le 9^e et le 15^e degré de latitude Nord, et entre le 5^e degré de longitude Ouest et le 2^e degré de longitude Est. Elle a une frontière commune avec le Mali au Nord et à l'Ouest, le Niger à l'Est, la Côte d'Ivoire, le Ghana, le Togo et le Benin (ex-Dahomey) au Sud.

C'est un pays plat dont l'altitude moyenne ne dépasse pas 500 mètres.

La majeure partie de son territoire répond à un climat Sahelo-Soudanien, avec une saison sèche et une saison des pluies bien tranchées. La ligne d'isohyète 1 100 mm décrit une boucle dans la partie Sud du pays. Seule la partie la plus méridionale du territoire est ainsi exclue de la ceinture de la méningite. Cette région correspond au Cercle de Banfora. Le Cercle de Bobo-Dioulasso situé plus au Nord est donc inclus dans la ceinture.

La Haute-Volta est l'un des pays les plus peuplés de l'Afrique de l'Ouest, au Sud du Sahara, avec six millions d'habitants environ, soit une densité moyenne de 23 habitants par km². Il s'agit d'une population essentiellement rurale (à 95 %) et on ne compte que deux grands centres urbains : OUAGADOUGOU, la capitale et BOBO-DIOULASSO, chacun d'environ 100 000 habitants.

Les ressources étant très limitées, le produit intérieur brut est inférieur à 200 dollars par habitant. La Haute-Volta est ainsi l'un des pays les plus pauvres du monde. L'espérance de vie ne dépasse pas 40-50 ans et la mortalité générale varie de 8 à 30 ‰. La mortalité infantile moyenne est de l'ordre de 150 ‰, alors qu'elle est de l'ordre de 10 à 30 ‰ dans les pays européens (156).

A l'origine de cette mortalité élevée, les maladies transmissibles occupent la première place. Ainsi en 1972 la méningite cérébro-spinale a représenté en Haute-Volta la seconde cause numérique de décès par maladie, juste après la rougeole (155).

L'histoire de la M.C.S. en Haute Volta se distingue par la succession de deux périodes épidémiologiques individualisées par LAPEYSSONNIE en 1963 (105). Avant 1950, il semble que la M.C.S. ne se manifestait que "par des bouffées épidémiques, venues de l'extérieur, mais présentant la caractéristique majeure de disparaître à peu près complètement". Ces épidémies n'en sont pas moins meurtrières (3 000 morts en 1947-48). Puis, après 1950, la maladie s'installe à l'état endémique dans le pays. Il existe alors un fond permanent duquel s'élèveront les clochers épidémiques. Ainsi, depuis 1950, on retrouve en Haute-Volta, les mêmes caractéristiques épidémiologiques que celles rencontrées dans les autres pays de la "Ceinture de la méningite". Les flambées épidémiques y ont été particulièrement sévères en 1957 et plus récemment en 1970 et 1971 (Figure 3).

Les données des 5 dernières années ont été résumées dans les tableaux II et III. Il faut cependant faire remarquer que si les infrastructures sanitaires, aussi bien du point de vue humain que matériel, n'ont guère subi de modifications au cours de cette période, il n'en est pas de même sur le plan bactériologique. En effet on peut considérer que la sulfamido-résistance du méningocoque est effective en Haute-Volta depuis 1970 (et estimée alors à 10 %). On doit donc en tenir compte dans l'interprétation des données fournies par ces deux tableaux.

En résumé, la Méningite en Afrique, se présente sous un double aspect : un fond permanent endémique sur lequel viennent se greffer brutalement et capricieusement des flambées épidémiques. Ces dernières sont dues presque exclusivement au Méningocoque A et sévissent essentiellement dans la "ceinture de la méningite" au moment de la saison sèche. La fin de l'épidémie coïncide avec l'acquisition d'un certain degré d'immunité collective, trois mois plus tard environ. Seul un dépistage précoce permet d'obtenir un taux de létalité assez bas, de l'ordre de 10 %.

TABLEAU II - Nombre de cas de M.C.S. en Haute-Volta notifiés par périodes de 4 semaines et par mois.
(D'après Monchicourt et OMS - 155)

	J	F	M	A	M	J	-	J	A	S	O	N	D	TOTAL
1971	820	2 115	1 858	586	142	64	-	76	40	32	52	73	155	6 013
1972	306	577	726	529	182	82	75	43	31	50	84	79	157	2 921
1973	362	638	462	334	174	60	32	22	23	21	38	59	76	2 301
1974	157	244	310	147	93	64	49	38	--	21	34	58	78	1 293
1975	152	156	303	207	105	51	36	36	26	42	74	62	71	1 321

TABLEAU III - Répartition des décès de M.C.S. en Haute-Volta par période de 4 semaines et par mois.
(D'après Monchicourt et OMS - 155)

1971		J	F	M	A	M	J	-	J	A	S	O	N	D	TOTAL
Nombre de cas Nombre de décès Taux de létalité	820	2 115	1 858	586	142	64	76		40	32	52	73	155	6 013	
	83	153	130	71	31	16	15		7	5	9	10	25	555	
	10,1	7,2	6,9	12,1	21,8	25	19,7		17,5	15,6	17,3	13,7	16,1	9,2 %	
1972															
Nombre de cas Nombre de décès Taux de létalité	306	577	726	529	182	82	43	75	31	50	84	79	157	2 921	
	55	71	83	68	37	24	7	23	3	15	14	7	29	436	
	17,9	12,3	11,4	12,8	20,3	29,2	16,2	30,6	9,6	30	16,6	8,9	18,4	14,9 %	

II - ASPECTS CLINIQUES DE LA MENINGITE CEREBRO-SPINALE EN AFRIQUE

Sur le plan clinique, la méningite cérébro-spinale en Afrique ne diffère pas de la méningite rencontrée dans les Pays Tempérés, et la garantie d'un bon pronostic passe certainement par une reconnaissance précoce de la maladie. Aussi, allons nous rapidement évoquer les principaux aspects cliniques de l'affection, en envisageant d'abord les méningites à méningocoque, puis les autres types de méningite qui sont également rencontrés en période épidémique.

A - M.C.S. A MENINGOCOQUE.

C'est de loin la plus fréquente (plus de 90 % des cas en période épidémique). Sa symptomatologie diffère selon l'âge du malade (67, 82, 140, 173, 190, 195, 207, 208).

1) Forme typique de l'enfant.

C'est chez lui que la séméiologie est la plus stéréotypée.

Après une discrète infection rhino-pharyngée d'allure banale et à laquelle on n'accorde pas grande attention, le début apparaît, souvent brutal, avec élévation thermique, frissons, céphalée et vomissements. A ce stade l'examen clinique est encore le plus souvent normal, mais la présence de quelques pétéchies, bien que rare, est très évocatrice. Puis rapidement le tableau se complète, associant un syndrome infectieux et un syndrome méningé nets.

Le syndrome méningé peut se révéler déjà à la simple inspection du malade qui est obnubilé et couché en chien de fusil, le dos tourné à la lumière ; la nuque est en hyperextension avec la tête rejetée en arrière. L'interrogatoire de l'entourage note l'existence de vomissements "en jet" et de céphalées intenses, exagérées par la lumière et le bruit. Devant un tel tableau on recherche alors la contracture identifiée par la raideur de la nuque, dont la flexion est limitée et douloureuse, et par les signes de KERNIG et BRUDZINSKI. L'hyperesthésie cutanée est marquée. Les troubles vaso-moteurs sont inconstants (raie méningitique) et on ne retrouve pas, habituellement, d'autres anomalies neurologiques évocatrices.

Le syndrome infectieux se traduit, lui, essentiellement par une fièvre élevée et irrégulière, avec une altération variable de l'état général.

On s'attachera alors à rechercher certains signes qui peuvent compléter ce tableau et qui sont hautement évocateurs d'infection méningococcique.

Ce sont :

- La découverte d'un purpura cutané, le plus souvent discret, à rechercher avec soin, car pouvant évoquer une forme sévère. En fait, il semble être assez rare chez l'Africain, encore que le problème demeure de la difficulté de son identification sur ce type de peau.

Plus intéressante serait la recherche de petites hémorragies sous conjonctivales, punctiformes ou lenticulaires, uni ou bilatérales, et situées au niveau du cul de sac palpébral inférieur. Elles ont été fréquemment retrouvées par SIROL (10 % de cas environ) et témoigneraient également d'une forme sévère (184).

- La mise en évidence d'érythèmes cutanés éphémères est elle aussi délicate. Par contre la découverte d'un Herpès, le plus souvent facial, est un bon signe en faveur d'une méningococcie.
- Enfin, il peut s'agir de manifestations arthralgiques. La plupart du temps elles apparaissent au cours de l'évolution. Mais elles peuvent aussi être inaugurales de la maladie, faisant alors cortège au syndrome méningé. Parfois même elles simulent une Maladie de BOUILLAUD.

Ces arthrites atteignent surtout les grosses articulations (cheville, genou, coude, poignet), sont responsables de douleurs et d'impotence fonctionnelle, mais régressent sans laisser de séquelles en une ou deux semaines (68, 184, 185).

En fait, avec ou sans signes de méningococcie, le tableau classique, lorsqu'il est retrouvé, ne pose guère de difficultés diagnostiques.

Tel quel, il est connu de la population et du personnel infirmier. Le problème sera plus délicat en face d'une forme atypique.

2) Formes atypiques.

a - Chez le Nourrisson.

Le tableau clinique est en effet très polymorphe.

Il peut s'agir d'un syndrome méningé évocateur lorsqu'il associe, dans un contexte infectieux aigu, une tension de la fontanelle, une raideur méningée et des troubles vaso-moteurs avec hyperesthésie cutanée. Mais souvent le début est insidieux. On risque alors de passer à côté du diagnostic.

En effet les troubles digestifs (diarrhée, vomissements) peuvent dominer le tableau : ils sont alors responsables d'un syndrome cholériforme avec déshydratation aiguë, particulièrement fréquent et grave chez les nourrissons et les enfants africains, souvent dénutris ou malnutris. La température peut être à peu près normale. Parfois le tableau se limite à de simples troubles du

comportement, témoins de la souffrance du nourrisson, qui sera agité et pâle, geignant et gémissant ; ou au contraire il s'agira d'une crise convulsive brutale révélatrice de la maladie qui prend alors l'allure d'une méningo-encéphalite, ou d'un accès palustre pernicieux. Enfin la maladie peut prendre un masque pseudo-tétanique avec trismus, contractures et spasmes en succion.

Le risque est donc grand de méconnaître la méningite, d'autant qu'à l'examen la raideur peut ne pas exister, cédant la place à une hypotonie (méningite à nuque molle) et que le bombement de la fontanelle, difficile à apprécier, peut manquer lorsque la déshydratation est intense.

On conçoit donc la nécessité d'une ponction lombaire de principe devant tout signe anormal survenant au cours d'une infection aiguë chez le nourrisson.

Par ailleurs il convient de faire une place tout à fait à part aux méningites du nouveau-né et du nourrisson de moins de deux mois. A cet âge, en effet, les méningites sont généralement liées à des germes Gram négatif (Entérobactéries, Pyocyanique, Proteus, Serratia, Moraxella) ou à des germes Gram positif (Listeria, Streptocoque B). Par contre le Ménincocoque est rarement à l'origine de ces méningites, dont le pronostic est très défavorable.

Elles n'entrent donc pas à proprement parler dans le cadre de la méningite cérébro-spinale (27). Seule la ponction lombaire systématique chez tout nouveau-né supposé infecté évitera un quelconque risque d'erreur.

b - Formes Méningo-Encéphalitiques.

Elles s'observent quel que soit l'âge. L'atteinte encéphalitique est alors au premier plan, pouvant même masquer le syndrome méningé. Le tableau associe des troubles de la conscience importants, avec coma plus ou moins profond, convulsions, signes déficitaires et troubles végétatifs mettant en jeu le pronostic vital. Le décès peut survenir dans les heures qui suivent l'admission du malade, avant que la thérapeutique ait eu réellement le temps de faire son oeuvre.

Il semble que ces formes graves sont surtout rencontrées, en Afrique, au début des épidémies et au moment où elles atteignent leur acmé. Leur fréquence est variable, mais serait alors de l'ordre de 20 à 30 % des cas (68, 105).

c - Formes trompeuses.

Outre les formes à paralysies inaugurales des paires crâniennes celles avec polyarthrites isolées, nous en retiendrons essentiellement deux :

- Les formes psychiques pures, avec agitation psychomotrice, hallucinations terrifiantes ou délire onirique. Le syndrome méningé est

alors absent et seule la présence d'une température inexpliquée doit conduire à la pratique de la ponction lombaire. Elles se rencontrent essentiellement chez l'adulte (13,5 % des cas dans l'étude de SIROL - 184).

- Le second type est représenté par les formes pseudo-typhoïdiques. Il existe alors une hyperthermie avec dissociation du pouls et de la température, tufos, insomnie et splénomégalie. Mais les hémocultures restent stériles et le sérodiagnostic de WIDAL est négatif. Là encore seule la ponction lombaire, montrant un L.C.R. riche en méningocoques permettra le diagnostic.

d - Formes septicémiques.

Elles réalisent un tableau gravissime dominé par un état de choc brutal avec purpura extensif et nécrotique (Purpura Fulminans).

Le syndrome méningé est au second plan et peut même manquer, alors que le syndrome infectieux est au maximum, avec température intense à 40° C. Des convulsions répétées, peuvent inaugurer la maladie. Puis rapidement apparaît l'éruption caractéristique : pétéchies disséminées qui s'étendent pour former de larges plaques hémorragiques ; l'état de choc est intense.

Souvent la méningite n'est découverte qu'à la ponction lombaire et l'hémoculture permet d'isoler le méningocoque. Heureusement ce tableau très grave n'est que rarement retrouvé en Afrique. La fréquence serait plus élevée chez le nourrisson que chez l'enfant (11, 140, 195, 208).

3) Diagnostic biologique.

En fait quelle que soit la forme clinique rencontrée, un seul examen indispensable assure le diagnostic : la Ponction Lombaire. Elle permet en particulier d'affirmer la méningite dissimulée sous les masques trompeurs du Paludisme pernicleux (auquel elle peut d'ailleurs être associée) et du Tétanos ou des formes cérébro-méningées des Leptospiroses.

Il s'agit en effet d'un examen simple, ne nécessitant pas de moyens techniques importants et aisément renouvelable.

Pouvant être réalisée à la simple aiguille à injection intra-musculaire, elle ramènera un liquide hypertendu, louche ou franchement purulent (eau de riz) qui signe macroscopiquement le diagnostic et permet la mise en route immédiate du traitement. Il faut noter cependant qu'au cours des épidémies de méningite cérébro-spinale à méningocoque une proportion non négligeable de prélèvements ramène un liquide clair.

Cette proportion varie de 4 à 20 % selon les études (68, 105, 106, 111, 184).

C'est dire l'intérêt en période épidémique, de l'examen cyto-bactériologique systématique de tout liquide céphalo-rachidien, surtout s'il est clair ou sanglant.

A condition d'être réalisé par un personnel entraîné, l'examen microscopique confirme le diagnostic en montrant une hypercytose franche constituée essentiellement de polynucléaires altérés, et en permettant la découverte du méningocoque, intra ou extra-cellulaire.

Il semble cependant que les résultats de cet examen dépendent directement de la qualité des liquides : ainsi plus le L.C.R. est trouble, plus on a de chance de mettre le germe en évidence. Alors que les résultats positifs obtenus avec un liquide clair (ou même sanglant) sont beaucoup plus rares (111, 184).

C'est pourquoi il importerait de cultiver systématiquement le L.C.R. Cet ensemencement sera fait dès le prélèvement achevé, et le résultat sera obtenu en 48 heures environ.

Mais ne pouvant être réalisée que dans certaines conditions précises de laboratoire, c'est une technique difficilement applicable en dispensaire de brousse. En fait seuls les centres bien équipés sont à même d'effectuer un tel examen. Il faudrait donc, en période épidémique, le réserver aux seuls liquides clairs.

Cette culture n'est d'ailleurs pas elle même à l'abri d'échecs imputables à un trop long délai entre le prélèvement et la mise en culture. Il faudrait utiliser des milieux de transports permettant une survie du méningocoque qui, rappelons-le, est fragile et supporte mal les transports.

Un traitement antibiotique intempestif très souvent prescrit en Afrique, dès la phase d'invasion et avant tout examen, par un infirmier de dispensaire ou de brousse est une autre cause d'échec de la culture.

On en déduit donc, qu'en période épidémique, la mise en culture systématique du L.C.R. ne confère pas un gain considérable dans l'approche du diagnostic bactériologique des M.C.S. sauf en ce qui concerne les méningites à liquide clair, qui sont précisément celles pour lesquelles le clinicien souhaite un maximum d'éclaircissements (184). Par contre elle conserve tout son intérêt dans la réalisation de l'antibiogramme et le développement actuel de la sulfamidorésistance méningococcique incite à tester plus systématiquement la sensibilité du germe aux divers agents anti-infectieux. Malheureusement là encore, s'y opposent des conditions sanitaires notoirement insuffisantes.

Les mêmes difficultés se rencontrent pour les autres examens diagnostiques.

. L'étude chimique du L.C.R., révélant une élévation de l'albuminorachie, une baisse de la glycorachie, et un taux pratiquement normal de chlorures, ne peut être réalisée que très irrégulièrement... (96)

. L'hémoculture, les dosages enzymatiques, l'immuno-électrophorèse à contre-courant du L.C.R. ne sont réalisables que dans deux ou trois centres hospitaliers importants... Par contre une réaction au Latex dans le L.C.R., expérimentée par WHITTLE et coll. (216) semble donner d'excellents résultats dans les méningites à méningocoque (ainsi que dans les méningites à pneumocoque ou Hemophilus influenzae). Elle serait d'application plus aisée.

Cette technique, comme l'immuno-électrophorèse à contre courant, vise à mettre en évidence les antigènes méningococciques contenus dans le L.C.R. Leur grand intérêt réside dans le fait que ces antigènes persistent dans le L.C.R. malgré un traitement antibiotique avant l'admission.

Finalement il ressort de cette analyse que le diagnostic biologique de la M.C.S. en Afrique se heurte continuellement à des difficultés d'équipement des postes médicaux, tant en matériel qu'en personnel qualifié.

En pratique, c'est donc sur les seules données de la clinique et de la ponction lombaire que le médecin ou l'infirmier, sensibilisé par la notion d'épidémie, doit reconnaître le plus rapidement possible la maladie. En effet seul un traitement correct et précoce permet une évolution favorable.

4) Evolution.

Cette notion de précocité dans l'institution du traitement est en effet fondamentale et est bien exprimée par le Tableau IV.

Dans les meilleures conditions l'amélioration clinique se dessine rapidement et l'apyrexie est obtenue en 24 à 48 heures. Par contre, les signes méningés régressent plus lentement et la céphalée peut persister quelques jours. Enfin la raideur de la nuque est la dernière à disparaître. Mais en général, 10 à 15 jours suffisent pour assurer une guérison stable et définitive, contrôlée par la normalisation du L.C.R.

Cependant il peut se faire que l'évolution soit moins favorable, particulièrement chez le nourrisson qui reste un terrain d'élection pour la survenue de complications, au premier rang desquelles se place l'hématome sous-dural. Il faut savoir le suspecter devant une persistance ou une reprise évolutive de la fièvre, l'existence de vomissements, une augmentation anormalement rapide du périmètre crânien et l'apparition de convulsions. La ponction à l'angle externe de la fontanelle affirmera le diagnostic, et, répétée, permettra l'assèchement de l'hématome qui guérira le plus souvent sans séquelles.

De même la correction de l'état de déshydratation, si fréquent en Afrique, doit se faire sans excès, mais aussi sans défaut, pour éviter tout accident circulatoire. Malheureusement il arrive parfois qu'il persiste des séquelles dont les plus importantes sont représentées par :

- L'encéphalopathie post méningitique, avec retard psycho-moteur, convulsions et troubles du tonus, souvent associée à l'hydrocéphalie.

Méningite Cérébro-Spinale Diagnostiquée et traitée le :	Létalité
1er jour	3,4 %
2e jour	16,6 %
3e jour	48,5 %
4e jour	63,6 %
5e jour	100 %

TABLEAU IV - Létalité en fonction de la Précocité du Traitement.
Statistique portant sur 216 malades.

1961 - Epidémie de Pô - Haute-Volta.
(In Lapeyssonnie - 108)

- Les atteintes sensorielles (auditives et oculaires surtout) volontiers définitives.
- Les autres troubles neurologiques enfin avec comitialité et paralysies...

La fréquence et le devenir à terme de ces séquelles sont difficilement chiffrables en Afrique car le plus souvent les malades ne peuvent être suivis régulièrement. Ils sont perdus de vue dès l'application du protocole thérapeutique lorsque celui-ci est réalisé sous forme d'injection unique.

Cependant ces complications et séquelles sont rares, les méningites à méningocoque restent dans l'ensemble de bon pronostic.

Il n'en va pas toujours de même pour les deux autres types de germes qui peuvent être également rencontrés : le pneumocoque et *Hemophilus influenzae*.

B - AUTRES GERMES RESPONSABLES DE MENINGITE EN PERIODE EPIDEMIQUE.

Numériquement ils représentent un faible pourcentage (moins de 10 %) du total des méningites rencontrées en période épidémique. Mais il est important de les reconnaître car ils posent de gros problèmes sur le plan évolutif et thérapeutique.

1) Méningite à Pneumocoque.

Germe dominant en période endémique, le pneumocoque voit aussi, en valeur absolue, sa fréquence augmenter lors des poussées épidémiques, même s'il ne représente alors qu'un faible pourcentage de méningites (environ 5 % des cas dans l'étude de SIROL - 184). Mais son pronostic très défavorable (entre 44 % et 68 % de décès en Afrique- 8, 184) en fait un germe très redouté.

Classiquement la méningite à pneumocoque est une maladie qui atteint essentiellement le nourrisson dans la première année de sa vie, et l'enfant de moins de 5 ans. Elle frappe donc à un âge plus précoce que le méningocoque, mais peut s'observer également chez le grand enfant et l'adulte.

Les deux sexes sont également atteints. De même il est classique de souligner la fréquence des formes secondaires à une infection des voies respiratoires ou de l'oreille. En fait dans l'étude de PIRAME à OUAGADOUGOU, seulement 10 % des cas ont fait la preuve de leur porte d'entrée. Il semble donc que dans la "ceinture de la méningite" la méningite à pneumocoque soit davantage une affection primitive que secondaire (161, 162, 184).

On devra y penser devant tout tableau clinique sévère.

En effet, un fait frappant dans la méningite à pneumocoque est l'extrême fréquence et la gravité des signes de souffrance cérébrale. En plus des manifestations communes à toute méningite, le pneumocoque est volontiers responsable, dès le début, de crises convulsives généralisées ou localisées qui dominent le tableau, ou peuvent au contraire être discrètes. Et c'est particulièrement lors de ces méningites que le nourrisson peut être vu d'emblée dans le coma ou en état de mal convulsif, symptômes que l'on aura trop facilement tendance à attribuer au paludisme.

C'est pourquoi, une telle symptomatologie impose la pratique systématique d'une ponction lombaire. Tout délai apporté à sa réalisation est d'autant plus regrettable que l'examen du L.C.R. donne très facilement la clef du problème en montrant une forte réaction cellulaire, volontiers plus importante que dans la méningite à méningocoque (plus de 1 000 éléments par mm³), et une albuminorachie franchement élevée (de 0,50 à 3 g) (164).

Mais surtout il permettra de mettre en évidence le germe lui-même (Diplocoque Gram positif, intra ou extra-cellulaire) dès l'examen direct sur lame. Il est en effet très abondant et d'identification aisée, à tel point qu'il est bien rare que l'on ait recours à la mise en culture pour affirmer le diagnostic. Ainsi PIRAME rapporte que chez 125 méningitiques sur 126, le pneumocoque fut toujours mis en évidence, sans difficulté, par le seul examen direct.

Cette précocité diagnostique est fondamentale, ici plus qu'ailleurs car ce type de méningite expose à des risques évolutifs très sévères, particulièrement chez le nourrisson.

Outre la mortalité, dont la fréquence est là encore d'autant plus élevée que l'atteinte méningée est plus ancienne au moment de la mise en oeuvre du traitement, diverses complications peuvent émailler l'évolution. Ainsi les crises convulsives, si elles se prolongent malgré le traitement, peuvent constituer en elles-mêmes un risque vital, mais surtout doivent faire redouter l'association d'autres complications, comme l'épanchement sous-dural (uni ou bilatéral) ou le blocage des espaces sous arachnoïdiens.

Si l'hématome sous-dural est habituellement assez facile à tarir, le blocage des espaces arachnoïdiens, source d'hydrocéphalie, est par contre de très mauvais pronostic. La surveillance régulière du périmètre crânien chez un nourrisson au cours d'une méningite à pneumocoque est donc impérative.

Le rôle de ces complications dans la survenue des séquelles est très probable.

Ces séquelles s'observent dans 15 à 20 % des cas. Il peut s'agir de déficits moteurs définitifs, monoplégiques ou hémiplésiques, associés ou non à une encéphalopathie et à une hydrocéphalie qui sont les plus redoutables des séquelles des méningites à pneumocoque. Les déficits sensoriels, cécité et surdité surtout, sont plus fréquents et particulièrement graves chez le petit nourrisson car ils entravent l'éveil intellectuel. La comitialité est souvent jugulée par les traitements barbituriques habituels, malheureusement difficiles à appliquer en milieu africain.

Ainsi, bien que le pronostic de la méningite à pneumocoque ait été considérablement modifié par les antibiotiques, il demeure souvent sévère chez le nourrisson, et impose plus que tout autre, une mise en route rapide du traitement.

2) Les Méningites à Hemophilus Influenzae.

Elles viennent en troisième position après le méningocoque et le pneumocoque, et elles frappent surtout les enfants de plus de 3 mois et de moins de 2 ans.

Leur symptomatologie est caractérisée par un début insidieux et trompeur (fièvre, troubles digestifs ou respiratoires) et les signes méningés sont volontiers tardifs, discrets ou absents.

C'est donc surtout devant une fièvre inexplicquée avec agitation et insomnie, troubles du caractère, ou période de torpeur que l'on doit y penser. La ponction lombaire permettra l'identification du germe à l'examen direct alors que sa culture n'est pas toujours possible.

L'évolution est en règle générale favorable en une quinzaine de jours et les complications rares. Il faut surtout craindre la constitution d'un hémato-me sous-dural ou l'apparition d'un collapsus (qui peut déjà être présent dès le début de la maladie) (103).

En somme en période épidémique, le diagnostic de la M.C.S. peut répondre à certaines règles :

- Toute méningite doit être, à priori, (Tableau V) considérée comme due à un méningocoque.

Cependant, en fonction de l'âge et du tableau clinique, il faut continuellement garder à l'esprit l'éventualité d'une méningite due à d'autres germes ; en particulier, tout nourrisson qui présente des signes de souffrance cérébrale doit être considéré comme pouvant être atteint de méningite à pneumocoque.

- La ponction lombaire sera faite systématiquement. Elle affirme le diagnostic en révélant le germe en cause (méningocoque, pneumocoque ou Hemophilus influenzae). Parfois cependant le liquide trouble ou purulent ne contient pas de germe. Dans ce cas l'absence de pneumocoque et d'Hemophilus influenzae élimine ces possibilités étiologiques, le germe étant presque toujours retrouvé s'il est présent. A l'opposé la grande fragilité du méningocoque peut expliquer aisément son absence éventuelle du L.C.R. La notion de fréquence doit alors, en période épidémique, faire considérer ces méningites comme des méningites probablement méningococciques, mais décapitées, et conduit à les traiter en tant que telles.

	Méningocoque	Pneumocoque	Hemophilus Influenzae
Contexte : Saison Epidémique Endémique	++++ ++	+ + +	+ - +
Age préférentiel	5 à 15 ans et adulte	< 5 ans	3 mois à 3 ans
Syndrome méningé	Franc	Franc	+ -
Syndrome infectieux	Net	Sévère	+ -
Signes d'orientation	- Hémorragies sous conjonctivales - Arthrites - Herpès	- Convulsions - Coma - Paralysies périphériques	- Caractère insidieux - Collapsus
Bactériologie du L.C.R.	+ - (fragilité ++)	+++	++

TABLEAU V - Schématisation du Diagnostic Etiologique de la M.C.S. dans la
"Ceinture de la Méningite".

III - PROBLEMES THERAPEUTIQUES ACTUELLEMENT POSES EN AFRIQUE PAR LA MENINGITE CEREBRO-SPINALE

Outre les problèmes communs au traitement de toute méningite (choix de la médication en fonction de sa diffusibilité dans le L.C.R. et de la sensibilité du germe), la thérapeutique de la M.C.S. en Afrique doit faire face aux nombreuses difficultés posées par son adaptation aux conditions socio-économiques défavorables inhérentes à tout sous-développement.

En effet les conditions sanitaires sont loin de pouvoir répondre "normalement" aux besoins créés par les épidémies.

S'y ajoutent des moyens thérapeutiques limités, encore restreints par le développement de la sulfamido-résistance.

A - LES CONDITIONS SANITAIRES

Généralement très modestes, les conditions sanitaires dans lesquelles on est amené à traiter les méningites, sont en fait assez inégales.

On peut distinguer trois niveaux de soins (REY et DOINEAU - 169) :

1) Les hôpitaux des villes importantes sont relativement bien équipés. Ils peuvent en effet fournir un diagnostic bactériologique et comportent un personnel suffisant. Eux seuls permettent un traitement en perfusion continue. Malgré tout ils restent limités, pour des considérations budgétaires, à des dépenses modérées. De plus ces centres sont relativement rares (un ou deux par pays). On doit donc considérer leurs possibilités comme exceptionnelles.

2) Les dispensaires et autres formations sanitaires des zones rurales et des agglomérations modestes sont beaucoup plus nombreux. Ils représentent la structure de base dans la politique sanitaire de la plupart des pays de la ceinture de la méningite. Malheureusement leur équipement est le plus souvent très succinct, permettant tout juste un examen cytotactériologique direct. Ils sont même, dans la plupart des cas, dépourvus de médecin.

Leurs moyens sont naturellement très modestes et ne permettent que des soins très simplifiés. Ces formations sanitaires sont évidemment les plus surchargées en période épidémique, période pendant laquelle elles doivent doubler voire quadrupler leur capacité d'hospitalisation !...

3) Enfin les villages de brousse, éloignés de toute formation sanitaire constituent la troisième catégorie. Frappés par la méningite, l'évacuation des malades est souvent irréalisable en période épidémique. Il faut donc les traiter sur place. On fait alors appel à des équipes itinérantes, dirigées par un infirmier, qui ne peuvent guère consacrer plus d'une demi-journée à un foyer de méningite.

On voit donc que l'équipement sanitaire de la plupart des pays de la "ceinture de la méningite" ne permet guère l'application des thérapeutiques telles qu'on les conçoit dans les pays développés (156, 169). Et pourtant les exigences sont les mêmes.

B - LES EXIGENCES THERAPEUTIQUES.

Pour que le traitement soit efficace, il faut en effet respecter certains principes.

La première exigence est l'obtention dans le liquide céphalo-rachidien d'une concentration d'antibiotique au moins égale à la concentration minimale inhibitrice du germe en cause, c'est-à-dire celle qui inhibe la multiplication microbienne.

Il est préférable, d'autre part, d'obtenir ces concentrations intrarachidiennes par les voies d'administration habituelles, en évitant si possible, la voie intrathécale.

Il faut donc que le produit utilisé soit très diffusible dans les méninges. Mais plusieurs autres éléments entrent en ligne de compte, tels que la posologie élevée, l'inflammation méningée, la voie d'introduction (I V plutôt que I M ou orale). Ce sont là autant de facteurs favorisant le passage de l'antibiotique dans le L.C.R. (118). En fait il faudrait que pour chaque souche isolée dans le L.C.R. le laboratoire fournisse la C M I à l'égard de chaque antibiotique (33, 98). On est malheureusement loin de telles réalisations lors des épidémies africaines. Il est donc nécessaire de disposer d'un produit dont le spectre d'activité antibactérienne soit assez large pour couvrir au moins les trois principaux germes responsables (Méningocoque, Pneumocoque, Hemophilus influenzae) et dont la tolérance soit, sinon parfaite, du moins acceptable en regard de la gravité de la maladie à traiter.

Mais deux éléments, très importants au niveau des pays peu développés, vont en outre intervenir : le mode d'administration et le prix de revient.

- Le mode d'administration pose en effet un problème majeur en zone rurale lors des traitements de masse de la période épidémique. La voie parentérale est évidemment la plus sûre, la voie orale n'offrant guère de sécurité en raison des troubles de la conscience et des vomissements. En raison du manque

de personnel on s'est très tôt orienté vers les produits long-retard pour lesquels une seule injection I M suffit. En effet les injections répétées, ne sont guère réalisables en dehors d'un centre médical, et nécessitent une surveillance beaucoup plus serrée.

- De même, les ressources budgétaires étant très limitées, le prix de revient intervient de façon impérative dans le choix des traitements. De manière générale, on peut difficilement se permettre de dépasser 1 000 à 1 500 F CFA (soit 20 à 30 F Français) par malade, sauf peut-être dans les hôpitaux des grands centres urbains.

En définitive, peu de produits (Sulfamides, Pénicillines, Chloramphénicol) répondent favorablement à ces critères de diffusibilité et de large efficacité, pour un prix de revient très modique, tout en permettant un mode d'administration simplifié au maximum (Tableau VI).

Les sulfamides sont depuis longtemps à la base de tout traitement méningitique. Mais leur primauté est actuellement remise en question par le développement de la sulfamido-résistance acquise du méningocoque.

C - LES SULFAMIDES ET LA SULFAMIDO-RESISTANCE

Utilisés pour la première fois en Afrique, au NIGER, en 1938, par MURAZ et coll. (143) les sulfamides se sont très rapidement imposés et ont permis d'emblée d'abaisser le taux de létalité de la méningite cérébro-spinale aux environs de 10 %.

Du fait de leur faible poids moléculaire, ils diffusent remarquablement dans tous les tissus et dans le liquide céphalo-rachidien où l'on obtient des concentrations variant de 20 à 80 µg/ml.

Ces concentrations étaient capables d'inhiber les pneumocoques les méningocoques et la plupart des souches d'Hemophilus influenzae, (Tableau VII) en bloquant la synthèse de l'acide folique nécessaire à la multiplication de ces bactéries. Mais leur utilisation thérapeutique posait des problèmes logistiques difficiles à résoudre.

Aussi, la découverte des sulfamides à élimination lente (sulfamides-retard) apporta-t-elle un décisif progrès dans le traitement de masse des méningites. Le premier en date fut le Sulfamethoxypyridazine (Sultirène* Spécia). Il fut expérimenté avec succès, en injection I M unique, par LAPEYSSONNIE au NIGER en 1961 et 1962 (107).

Ces premiers succès furent complétés par les résultats obtenus avec un autre sulfamide retard : la Sulfadoxine (Fanasil* Roche), également en injection unique I M (10, 25, 230).

CHABBERT, cité par LAPEYSSONNIE (107), montre alors que toutes les souches de méningocoque sont inhibées par une concentration de 2,5 mg/l de

	Efficacité			Commodité d'administration	Prix de revient du traitement pour un cas
	Ménin.	Pneumo.	Hemoph.		
Sulfamides	+-	+	+-	Ordinaire + Retard ++	500 à 2 000 F CFA ≤ 500 F CFA
Chloramphenicol	++	+	++	Oral ou I M I V +-	500 à 2 000 F CFA
Pénicilline G Ampicilline	++ ++	++ ++	+- ++	I V +- I V +-	500 à 2 000 F CFA > 10 000 F CFA
Sulfamethoxazole- Trimethoprime	+	+	+	Oral +	500 à 2 000 F CFA

TABEAU VI -- Avantages et inconvénients comparés des principaux Antibiotiques
d'après REY et DOINEAU

	Dose journalière	Taux sanguin µg/ml	Taux L C R (µg/ml)		Sensibilité des Bactéries (= C M I µg/ml)			
			Normal	Pathologique	Ménin.	Pneumo.	Hicmoph.	E. Coli.
Sulfamide	0,50 x 4	40 - 100	1/1 à 1/2 = 20-80	20 - 80	1 - 4	1 - 8	10 - 20	10 - 30
Pénicilline G	1 mil. x 4	1 - 0,1	1/10 = 0,1-0,01	0,1 - 0,01	0,02-0,10	0,005-0,04	0,5-2	20 - 40
Streptomycine	0,25 x 2	20 - 2	<1/10 = 0,5 - 1	3 - 1	3 - 12	6 - 25	1 - 4	4 - 16
Chloramphenicol	0,125 x 4	10 - 4	1/3 à 1/2 = 3 - 5	3 - 5	0,8 - 3	1,5 - 6	0,5 - 3	3 - 12
Ampicilline	150 à 200 mg/kg		0,6 - 0,8	1 - 4	0,06-0,2	0,01-0,1	0,25-1,6	1 - 18

TABLEAU VII - Confrontation des taux humoraux et de sensibilité des bactéries pour divers types de traitement.

D'après CHABBERT (33), KAZMIERCZAK (98) et MOZZICONACCI (140)

Sulfamethoxypyridazine, alors que les taux obtenus dans le L.C.R. après une injection unique de 2 g de produit (Sultirène* ou Fanasil*) s'établissent aux environs de 50 mg/l pendant une douzaine d'heures et persistent supérieurs à 9 mg/l pendant 72 heures.

La conjoncture d'une stérilisation rapide du foyer infectieux et d'une sulfamidorachie efficace suffisamment prolongée, semblait permettre d'écarter le spectre de la sulfamido-résistance.

En fait, dès 1963, MILLAR (132) découvrait aux Etats-Unis une souche de méningocoque B résistante à 30 mg/l de Sulfadiazine et alertait le corps médical sur un éventuel développement de la sulfamido-résistance, conséquence d'une trop large utilisation des sulfamides à titre prophylactique. A la même époque, LAPEYSSONNIE émettait les mêmes craintes (105).

Depuis, de nombreuses études sont venues confirmer le phénomène.

Aux Etats-Unis, cette sulfamido-résistance se définit pour une C M I de la Sulfadiazine égale à 10 mg/l. Elle a d'abord concerné le méningocoque B, et ce jusqu'en 1967-1968. A cette époque le relais fut pris par le méningocoque C. Quant au méningocoque A, rare aux Etats-Unis, il ne présentait pratiquement aucun caractère de résistance. Après être passée par un maximum en 1970-1971, où plus de 50 % des souches de méningocoques étaient résistantes, il semble que cette sulfamido-résistance, soit en phase décroissante, au moins en ce qui concerne les groupes B et C. Ceci est probablement la conséquence d'un ralentissement sensible dans l'emploi tant prophylactique que thérapeutique des sulfamides (Figure 5) (17, 40, 62, 92, 93, 110, 154, 218)

Dans les autres pays développés, une semblable progression de la sulfamido-résistance a été constatée.

Ainsi en est-il dans plusieurs pays du littoral Méditerranéen (Italie, Grèce, Egypte), dans les pays Nordiques (Suède, Norvège, Finlande) ou dans d'autres Pays Européens : Grande-Bretagne, Allemagne, Belgique. En France, le pourcentage de sulfamido-résistance des souches étudiées au Centre Collaborateur O M S de Référence et de Recherche de Marseille (C.C.O.M.S.R.R.M.) est passé de 20-23 % en 1972 à plus de 50 % en 1975 (ALBERT et ETIENNE - 2).

De même plusieurs souches sulfamido-résistantes ont été trouvées en Iran. Enfin au cours de la récente épidémie brésilienne, on a relevé jusqu'à 90 % de souches résistantes aux sulfamides.

Il est difficile de comparer ces multiples données car elles ne reposent pas toujours sur les mêmes bases, comme nous le verrons plus loin. Néanmoins on a remarqué que si toutes les souches méningococciques sont concernées, le phénomène varie selon le temps et le séro groupe : actuellement la diffusion mondiale du méningocoque A semble s'accompagner d'une sulfamido-résistance de cette souche proportionnellement plus importante que celle de B et de C (1, 18, 32, 41, 70, 85-87, 102, 125, 134, 181, 203, 223, 233, 235).

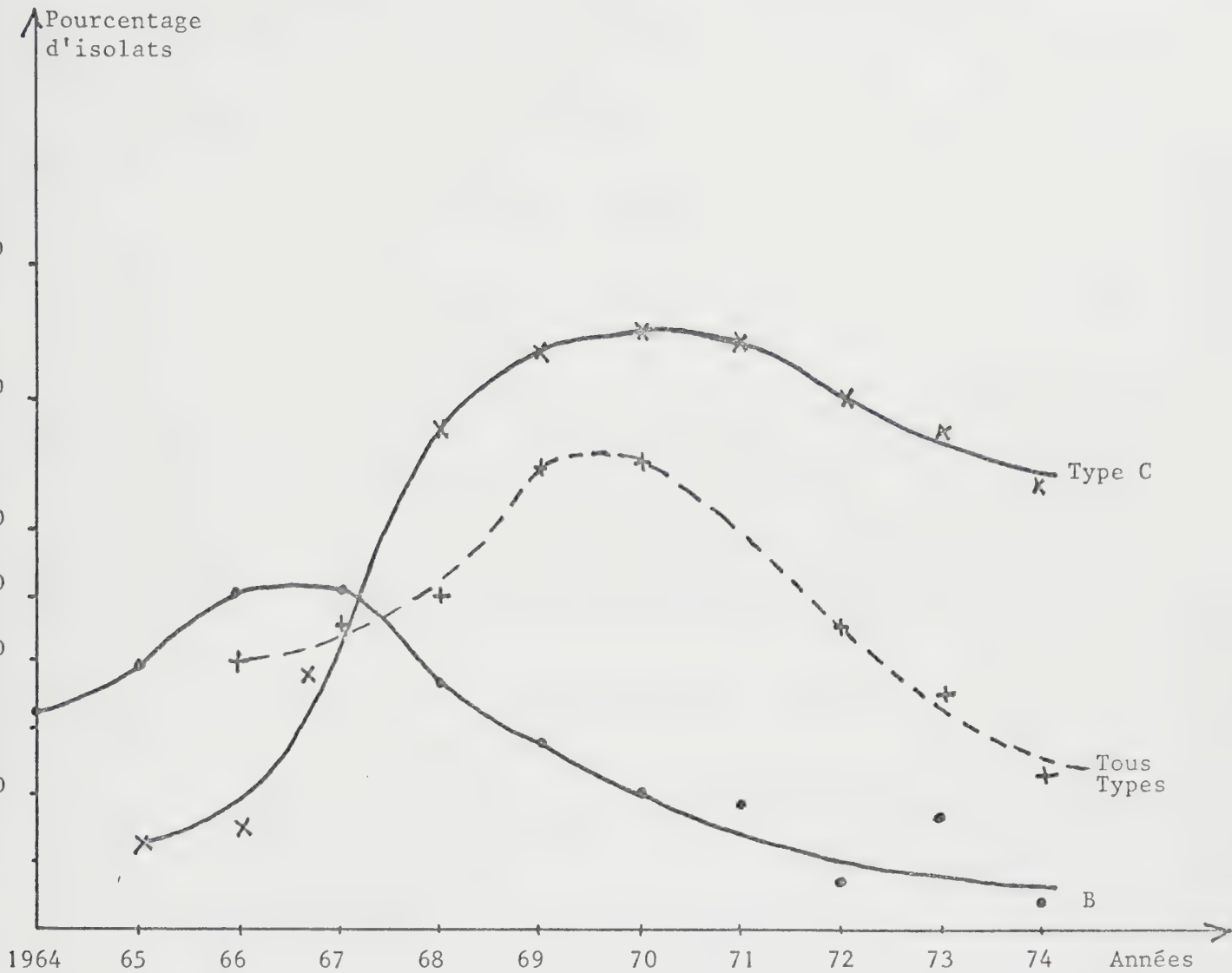


FIGURE 5 - Evolution de la résistance à la Sulfadiazine ($CMI \geq 10$ mg/l) pour les différents types de Méningocoque aux U.S.A.

(D'après Triau, Jacobson, Benett et Wiggins)

C'est cependant en Afrique que le problème est le plus aigu. Les premières manifestations de sulfamido-résistance, aux Etats-Unis, ne concernant pas le méningocoque A, on espérait que ce phénomène resterait l'apanage du groupe B.

En fait dès 1964, BORIES et coll. (25) dans une étude faite sur 83 souches de méningocoque A, trouvèrent :

- . 4,2 % et 1,2 % de souches résistant respectivement à 10 et 50 mg/l de Sulfadiazine.
- . 13,2 % et 3,6 % de souches résistant respectivement à des concentrations de 10 et 50 mg/l de Sulfadoxine (Fanasil^{*}).

Cette première constatation fut confirmée en 1967 lors de l'épidémie de FES au MAROC (131). Là le pourcentage de résistance du méningocoque A à des concentrations de 50 mg/l varie de 47,2 % à 96,5 % selon l'origine (porteur ou malade) et le sulfamide envisagé (Sulfadiazine, Sultirène^{*} ou Fanasil^{*}). Il en fut de même à MEKNES où les pourcentages obtenus sont sensiblement identiques (4,35). C'est en 1968 que cette sulfamido-résistance fut notifiée pour la première fois dans la "ceinture de la méningite", au Tchad (112). Lors d'une épidémie à Fort-Lamy, LEFEVRE et coll. notent que 64 % des souches sont résistantes à 50 mg/l de Sultirène^{*} alors que 20 % seulement résistent à 50 mg/l de Fanasil^{*}.

Puis successivement cette résistance fut constatée :

- . au Mali en 1970 (28)
- . au Niger en 1970 (60 % de résistance à 50 mg/l de Sultirène^{*} et 30 % pour le Fanasil^{*}) (52)
- . et en Haute-Volta où la résistance avoisine 10 % pour chaque sulfamide en 1970 et 17 % en 1972 (53-55).

On a également noté la présence de méningocoque A résistant en Ethiopie (217), en Egypte (183), en Algérie (en 1972 plus de 50 % des souches résistaient au Sultirène^{*} - 22) et à Dakar où 42 % des méningocoques étudiés de 1970 à 1974 résistent aux sulfamides (209).

Enfin en 1973 et 1974, au Nigeria, un fort pourcentage de méningocoques résistait à la Sulfadiazine (10 mg/l), mais dans des proportions variables selon les groupes : 71,4 % pour le groupe A, 64 % pour le groupe B, 80 % pour le groupe C et 100 % pour le groupe D (149 bis).

Il y a donc sur le continent africain, une très nette progression du phénomène de la sulfamido-résistance constatée in vitro.

La résistance bactérienne aux sulfamides est de type Penicillinique.
Elle est probablement due à une modification enzymatique de la paroi bactérienne qui entraîne soit un pouvoir accru de destruction ou d'inactivation du sulfamide,

soit l'élaboration d'une autre voie métabolique de synthèse ou de dégradation d'un métabolite essentiel, soit enfin une augmentation de la production d'un métabolite essentiel ou d'un produit antagoniste (51). Cette résistance est d'installation lente. Par contre on a vu avec le méningocoque combien son extension peut être rapide. Ces arguments épidémiologiques ont fait évoquer la possibilité d'une résistance de type plasmidique, extra-chromosomique, mais rien n'a été démontré.

Quoi qu'il en soit, l'exposition du méningocoque aux sulfamides a progressivement sélectionné les mutants résistants. On sait que cette sélection a d'autant plus de chance de s'opérer que les doses de sulfamides administrées sont plus faibles. Aussi cette constatation revêt une importance particulière en cas d'utilisation prophylactique des sulfamides. Aux U.S.A. où les sulfamides étaient ainsi employés, la sulfamido-résistance a été définie pour une C M I faible de 10 mg/l correspondant au taux sanguin obtenu par la prise quotidienne de 2 à 3 gr de sulfamides ordinaires. Toute souche qui ne réagissait pas à cette concentration persistait dans le rhino-pharynx, et s'opposait ainsi à l'objectif que l'on cherchait à atteindre : l'éradication.

Par contre les auteurs Européens ou Africains utilisant ces médications à titre thérapeutique, ont défini la sulfamido-résistance pour une C M I plus élevée de 50 mg/l, correspondant à la concentration régulièrement obtenue dans le L.C.R. par l'administration des produits modernes, y compris les sulfamides-retard. Il est donc logique d'admettre que toute souche encore sensible à cette concentration est une souche accessible au traitement sulfamidé, et inversement.

Dans un article récent l'O.M.S. a d'ailleurs considéré ce taux de 50 mg/l comme suffisamment exact pour être défini comme seuil de résistance aux sulfamides-retard. Mais cet organisme recommande la méthode des concentrations croissantes de sulfamides, incorporées au milieu de MUELLER-HINTON, qui semble préférable à celle des disques (157).

En définitive on pourrait penser que le développement de la sulfamido-résistance devrait inciter à l'abandon des sulfamides. En fait la sensibilité des souches "in vivo" est généralement plus élevée que ne le laisse supposer leur sensibilité "in vitro". Ce qui explique que les sulfamides soient encore utilisés dans le traitement de la M.C.S. en Afrique, d'autant que l'introduction de nouveaux produits, tels le Triméthoprime - Sulfaméthoxazole a paru relancer leur intérêt (228).

Par contre on doit certainement proscrire leur utilisation à titre prophylactique. Cette chimio-prophylaxie est responsable non seulement de l'acquisition de la sulfamido-résistance, mais aussi d'accidents d'intolérance, d'autant plus fréquents que les modalités d'emploi des sulfamides sont alors difficiles à surveiller (90, 129).

Ainsi à Fès, FAUCON et ZANNOTTI (61) remarquent que la méningite a été plus rare chez les sujets soumis à la sulfamido-prophylaxie. Mais lorsqu'elle s'est déclarée, malgré cette "protection", elle a toujours été très grave. Il s'agissait le plus souvent de formes sulfamido-résistantes.

De plus, une frange importante (1,6 %) des individus soumis à la prophylaxie, fut sujette à des manifestations cutanées d'intolérance, dès la 3e ou 4e prise hebdomadaire de Fanasil^{*}, manifestations ayant entraîné dans 6 cas la mort (soit 0,02 % des sujets traités et 1,2 % des réactions observées). Les décès sont dûs à 3 syndromes de STEVENS-JOHNSON, 2 syndromes de LYELL et une Ectodermose avec ictère.

BERGOEND et coll. (19) arrivent à des résultats semblables (1,3 % de réactions cutanées et 0,015 % de décès parmi les individus soumis à la sulfamido-prophylaxie).

Le bilan de ces prophylaxies par sulfamides-retard au cours d'épidémies est donc nettement défavorable. Selon FAUCON (61) "une telle attitude ne se justifie qu'en face d'une situation psychologique explosive".

Ainsi, s'ils ne méritent plus la place qui était la leur, les sulfamides n'en demeurent pas moins un mode de traitement efficace de la M.C.S. Mais il faut limiter leur emploi à cette seule fonction thérapeutique, et de préférence en association avec les antibiotiques.

D - LES ANTIBIOTIQUES

Actuellement les antibiotiques utilisables dans le traitement d'une épidémie de méningite en Afrique, sont essentiellement représentés par les β -lactamines et le Chloramphénicol.

1) Les β -Lactamines.

- La Pénicilline G est de loin l'antibiotique le plus répandu en Afrique. Elle a l'énorme avantage d'être peu coûteuse et bien tolérée. Mais aux doses thérapeutiques habituelles, elle ne pénètre pratiquement pas dans le L.C.R. Il faut donc administrer chez l'enfant de fortes doses (entre 500 000 et 1 000 000 d'unités par kilogramme et par jour) pour obtenir une concentration méningée de l'ordre d'une unité par ml. Ce taux est largement suffisant pour inhiber la croissance du méningocoque, du pneumocoque, du streptocoque B et de certaines souches de *Listeria Monocytogenes*, mais insuffisant pour 60 % des souches d'*Haemophilus influenzae* (138) (Tableau VII).

Cependant, à fortes doses, la pénicilline G n'est pas dénuée de toxicité, et peut être responsable de crises convulsives. Ce risque contre-indique d'ailleurs toute administration intra-rachidienne de cet antibiotique, du moins à des doses dépassant 5 000 à 10 000 unités en une seule injection. Dans l'ensemble, les risques encourus lors d'un traitement à la pénicilline sont cependant très faibles : la mortalité varie entre 1/10 000 et 1/100 000, soit 1 mort pour 7,5 millions d'injections (167).

- L'Ampicilline, administrée à une posologie suffisante (150 à 300 mg/kg) et par voie parentérale (I.V. discontinue de préférence) donne des concentrations satisfaisantes dans le liquide céphalo-rachidien. On peut ainsi obtenir des taux de 2,5 μ g/ml pendant les premiers jours du traitement, et de l'ordre de 1,5 μ g/ml

autour du 10^e jour. Le passage de l'Ampicilline dans le L.C.R. dépend en effet beaucoup de l'état inflammatoire de la barrière hémoméningée et paraît diminuer au fur et à mesure que la guérison se précise, ce qui nécessite la prescription d'une posologie assez élevée et prolongée. Dans ces conditions, les concentrations obtenues sont nettement supérieures à la concentration minimale inhibitrice de nombreux germes : pneumocoque, streptocoque B, méningocoque, *Listeria Monocytogenes*, *Hemophilus influenzae* (Tableau VII).

Il s'agit donc d'un antibiotique remarquablement efficace contre les méningites purulentes, et largement utilisé dans les pays développés. Malheureusement son prix de revient est très élevé (plus de 50 000 F CFA pour un traitement en perfusion I.V.). Ces considérations financières et ses modalités d'utilisation rendent son emploi impossible en traitement de masse et seuls quelques centres hospitaliers privilégiés seront à même de l'utiliser, et souvent de manière très limitée (7, 12, 16, 98, 109, 126, 133, 136, 137, 138, 140, 194, 219).

- Les autres β -lactamines diffusant très mal ne sont pas utilisées.

2) Le Chloramphénicol.

Le Chloramphénicol a été découvert en 1947 à partir de *Streptomyces Venezuelae* par EHRLICH et coll. (48). Sa structure chimique fut précisée en 1948 (BARTZ - 14 et REBSTOK - 166) et sa synthèse réalisée en 1949 par CONTROULIS (37). Cette structure est caractérisée par la présence d'un radical nitrobenzène et d'un dérivé de l'acide dichloro-acétique. La forme active est levogyre (128).

Son mode d'action (6, 39) consiste en une inhibition de la synthèse protéique dans les cellules bactériennes (66, 83, 220). Le blocage de cette synthèse intervient au cours de la phase d'élongation lors de l'établissement de la liaison peptidique, au niveau des ribosomes (38, 97, 147, 197, 213). La formation de la liaison peptidique est catalysée par une protéine ou un groupe de protéines possédant une activité Peptidyl-Transférase et située au niveau de la sous-unité 50 S des ribosomes. Le Chloramphénicol interviendrait en se fixant sur la fraction 50 S du ribosome, inhibant ainsi l'action de la peptidyl-transferase (64, 91, 206, 221, 225).

On a essayé d'appliquer ce mode d'action aux cellules animales. In vitro, le Chloramphénicol n'interfère pas alors avec les ribosomes cytoplasmiques, mais avec les ribosomes mitochondriaux. Il n'est donc pas exclu que les accidents hématologiques du Chloramphénicol soient dûs à une inhibition de la synthèse protéique dans les mitochondries (6, 39, 229).

Administré par voie orale, le chloramphénicol est très rapidement absorbé. Après administration d'une dose de 2 grammes, le taux plasmatique est de 20 à 40 μ g/ml, maximum à la 2^e heure, mais diminue assez rapidement et en 12 à 18 heures la totalité de l'antibiotique est éliminée du sang. Le chloramphénicol peut aussi être administré par voie parentérale (Tifomycine* I M et Solnicol* I V). Il semble que l'absorption par voie I M soit plus lente et un peu plus

faible, au moins en ce qui concerne le succinate de chloramphénicol, que par voie orale ou intra veineuse (26, 45). La liaison du chloramphénicol avec les protéines sériques est faible (25 %). Inactivé au niveau du foie par une glucuronyl-transferase, il est ensuite éliminé par le rein. On retrouve 90 % de la dose ingérée excrétée en 24 heures sous forme inactive dans les urines (9, 165).

Du fait de son taux de liaison peu important avec les protéines sériques et de son faible poids moléculaire, le chloramphénicol diffuse particulièrement bien dans le liquide céphalo-rachidien.

En effet, en cas de méningite les taux liquidiens du L.C.R. atteignent régulièrement la moitié des taux sanguins. Si la méninge est saine le taux obtenu n'est que légèrement inférieur : environ 40 % (72, 100, 122, 123, 174, 176, 222).

Du fait de cette bonne diffusion et de son large spectre d'action, le Chloramphénicol a été considéré pendant longtemps comme un antibiotique indispensable dans le traitement des méningites purulentes, et de nombreux travaux témoignent de son efficacité (15, 42, 44, 88, 89, 120-124, 158, 177, 214, 234). La comparaison des concentrations obtenues dans le liquide céphalo-rachidien et des concentrations minimales inhibitrices vis-à-vis des différents germes permet cependant de préciser les limites de son impact (Tableau VII). En effet, compte tenu de sa toxicité, il n'est pas prudent d'administrer le Chloramphénicol à une dose supérieure à 100 mg/kg/j. A cette dose on retrouve, en moyenne, des taux allant de 3 à 5 $\mu\text{g/ml}$ dans le L.C.R. Ces concentrations sont suffisantes pour inhiber les méningocoques et les Hemophilus, mais sont limites pour les pneumocoques, qui sont inhibés pour des concentrations allant de 1 à 6 $\mu\text{g/ml}$, très proches donc des taux rachidiens habituellement obtenus.

Les mêmes constatations s'imposent en ce qui concerne les Entérobactéries, les Streptocoques et Listeria Monocytogenes.

Ainsi les concentrations atteintes dans le L.C.R. permettent de traiter avec une grande certitude les méningites à méningocoque et Hemophilus influenzae, même si certains cas de résistance au chloramphénicol ont été constatés in vitro pour ces germes (2, 209).

Par contre la plus grande prudence s'impose en cas de méningites dues à d'autres germes. En effet, l'emploi du chloramphénicol ne doit se faire qu'à bon escient : son utilisation soulève le problème de sa toxicité.

Les dyscrasies sanguines en sont les manifestations les plus connues. Depuis la première description de RICH en 1950 (172) de nombreuses publications en ont précisé les caractéristiques et l'importance (20, 23, 36, 94, 99, 145, 163, 186, 192, 226, 227, 231).

Deux ordres d'accidents hématologiques peuvent être ainsi individualisés :

- Le premier consiste en une atteinte de la lignée érythroblastique, atteinte dont l'importance est directement liée à la dose du produit et qui est parfaitement réversible dès l'arrêt du traitement. Elle survient surtout pour des taux sériques de Chloramphénicol égaux ou supérieurs à 25 µg/ml.

Elle résulte de l'inhibition de la synthèse protéique mitochondriale par le Chloramphénicol. La conséquence de cette inhibition serait une suppression de l'activité de l'Hème-Synthétase. Le Chloramphénicol bloquerait ainsi la synthèse hémique, entraînant une accumulation de fer non hémique dans les érythroblastes et une augmentation de la protoporphyrine érythrocytaire inutilisée. Cette inhibition de la synthèse de l'hème (donc à la fois de l'hémoglobine et des cytochromes) et l'accumulation de fer dans les mitochondries, aboutissent à une diminution de la respiration mitochondriale, à un ralentissement de la maturation cellulaire et finalement à la mort de la cellule (A.A. YUNIS 1969 et 1973).

Cette atteinte de la lignée érythroblastique entraîne ainsi une réticulocytopénie et parfois une anémie. Citons également le rôle déclenchant joué par le Chloramphénicol dans la survenue d'une anémie hémolytique chez les sujets déficients en G.6.P.D. Mais ces troubles sont toujours réversibles.

- Il n'en est malheureusement pas de même pour l'Aplasie médullaire, grave et durable, qui représente le second type des accidents hématologiques observés avec le Chloramphénicol. Dans la plupart des cas elle survient après une prescription réitérée du produit, souvent à une dose modérée et pour une infection bénigne.

Les troubles apparaissent quelques semaines à quelques mois après la fin du traitement. Cette aplasie concerne les trois lignées et serait directement liée à l'inhibition de la synthèse d'A.D.N.

Il semblerait exister une sensibilisation particulière de certains sujets à ce médicament, sensibilisation probablement d'origine génétique, à moins qu'il ne s'agisse d'une insuffisance des possibilités de régénération médullaire à une agression toxique (226-227).

La fréquence de ces aplasies médullaires est difficile à préciser et, variable selon les études. On estime actuellement que leur risque de survenue est en moyenne de 1 pour 20 000 à 1 pour 11 000 sujets traités, ce qui est une fréquence très nettement supérieure à la fréquence des aplasies médullaires dans la population générale (au maximum de 1 pour 100 000, voire même 1 pour 200 000). Il n'y a donc pas de doute sur la réalité de l'aplasie médullaire liée à la prise de chloramphénicol, et malgré les progrès thérapeutiques, son pronostic demeure grave puisque la mortalité se situe autour de 70 à 75 % (20, 36, 99, 163, 186, 212).

Enfin, d'autres effets toxiques peuvent être constatés (névrite optique, paresthésies digitales, réactions d'Herxheimer, etc...) mais il convient d'insister particulièrement sur le danger que représente l'emploi du chloramphénicol chez le nouveau-né : du fait de son immaturité, le foie ne possède alors qu'une faible quantité de glycuronyl-transférase et ne peut donc métaboliser entièrement le chloramphénicol.

De plus l'immaturité rénale contribue aussi à relever les taux sanguins de chloramphénicol non conjugué. La toxicité se traduit alors par le "grey syndrome" (193) caractérisé par des troubles digestifs et un météorisme abdominal, puis cyanose, hypotonie, hypothermie et troubles respiratoires. Le décès par collapsus cardio-vasculaire survient dans 40 % des cas (en 24 à 48 heures).

La prescription de chloramphénicol doit donc être évitée au maximum chez le nouveau-né, et en tout cas, il faut respecter la dose de 25 mg/kg/j dès l'âge de 1 mois.

Ainsi, malgré une tolérance sujette à controverses, mais cependant acceptable en regard de la gravité de la maladie, le chloramphénicol, du fait de sa bonne capacité de diffusion, de son action constante sur le méningocoque et de son bas prix de revient, est un antibiotique parfaitement adapté au traitement de la méningite cérébro-spinale en Afrique.

E - ATTITUDE PRATIQUE

Dans le contexte africain actuel, la nécessité d'un traitement conjugué à la fois efficacité, faible prix de revient et administration aisée, limite le choix thérapeutique à trois produits. Seuls, la pénicilline G, le chloramphénicol et les sulfamides répondent en pratique à ces conditions. L'Ampicilline, comme on l'a vu, ne peut être utilisée systématiquement et doit être réservée aux nouveaux-nés et petits nourrissons pour lesquels nous savons que les risques de la méningite sont d'une particulière gravité.

D'autre part le besoin d'un traitement polyvalent, capable de couvrir au maximum les diverses possibilités d'infection méningée peut conduire à la réalisation d'associations médicamenteuses. Toutefois, cette pratique doit tenir compte du problème de l'antagonisme existant parfois entre les différents antibiotiques utilisables (34).

Ainsi, l'association pénicilline-chloramphénicol ne semble pas souhaitable : les travaux de WALLACE (211) et de MATHIES (127), ainsi que les études de YOURASSOWSKY (224) démontrent l'existence d'un antagonisme du chloramphénicol sur l'action bactéricide de la Pénicilline, au moins pour les concentrations habituellement obtenues dans le L.C.R.

Cependant la discussion persiste sur l'impact exact de cet antagonisme. En effet, les résultats obtenus en pratique clinique lors de l'emploi de cette association sont souvent supérieurs à ceux que laissaient supposer les études

réalisées in vitro (84, 95, 210). La mauvaise diffusion de la pénicilline G dans les espaces méningés limiterait la portée de cet antagonisme. Elle agirait alors surtout sur la stérilisation des foyers extra-méningés, laissant au chloramphénicol l'essentiel de l'action intra-rachidienne.

Dans la mesure du possible, il semble cependant préférable d'éviter cette association.

Par contre l'association aux sulfamides de pénicilline G ou de chloramphénicol a un effet additif (51).

Compte-tenu de ces données, la conduite thérapeutique sera fixée en fonction de l'existence ou non d'un contexte épidémique, et de l'âge du malade.

1) En cas d'épidémie, le méningocoque est le germe très largement dominant. Il est sensible à des degrés variables, aux trois produits envisagés, le choix thérapeutique se fera donc essentiellement en fonction de l'âge du malade :

- . Chez l'enfant et l'adulte, le chloramphénicol sera préféré à la Pénicilline G pour sa commodité d'utilisation (I M ou oral) et sa meilleure diffusion dans le L.C.R. en association avec les sulfamides-retard (deux injections intra-musculaires à 3 jours d'intervalle). La durée du traitement antibiotique ne devrait pas dépasser quatre jours.
- . Par contre chez le nouveau-né et le nourrisson, on utilisera sinon l'Ampicilline, du moins la Pénicilline G, moins toxique que le chloramphénicol.
De toute façon, on évitera dans la mesure du possible, l'emploi isolé des sulfamides-retard.

2) En contexte endémo-sporadique, par contre le problème est plus complexe en raison de la plus grande diversité des germes pouvant être à l'origine de la méningite. De l'étude des C M I des antibiotiques, on peut déduire que (Tableau VII) :

- . Le pneumocoque est très sensible à la Pénicilline G, à l'Ampicilline et aux sulfamides, mais insuffisamment au chloramphénicol.
- . L'Hemophilus influenzae est très sensible au chloramphénicol et à l'Ampicilline, moins sensible aux sulfamides et peu à la Pénicilline G.
- . Le méningocoque est toujours sensible aux trois antibiotiques ; et nous avons vu ce qu'il fallait penser de sa résistance aux sulfamides.

L'Ampicilline semble donc représenter le meilleur traitement d'attaque : elle couvre les trois germes.

Cependant plusieurs cas d'échecs de l'Ampicilline dans le traitement des méningites à *Hemophilus influenzae* ont été rapportés. Ces échecs semblent dûs à une insuffisance de pénétration de l'Ampicilline dans le L.C.R. en fin de traitement, plutôt qu'à une résistance acquise du germe. Dans tous ces cas, la guérison a été obtenue par le chloramphénicol dont les C M I vis-à-vis de ce germe sont pourtant plus élevées que celles de l'Ampicilline mais dont la pénétration dans le L.C.R. est plus constante et plus durable. Ces échecs sont relativement rares (1 à 2 %). Ils ont cependant incité plusieurs auteurs à reconsidérer l'emploi du chloramphénicol dans le traitement des méningites à *Hemophilus influenzae*, particulièrement dans les formes graves et/ou traitées tardivement pour lesquelles on suspecte une localisation cérébrale (13, 26, 29, 30, 50, 73, 101, 121, 149, 178, 182, 187, 188, 232).

A ces réserves près, l'Ampicilline demeurerait en Afrique le meilleur antibiotique en période endémo-sporadique (169). Mais pratiquement il n'est utilisable, à cause de son prix élevé, qu'en milieu hospitalier urbain. Dans la plupart des cas le traitement d'attaque, avant le résultat de la ponction lombaire, donnera donc la préférence à l'association Pénicilline G + Sulfamides (retard ou ordinaire) très efficace sur le pneumocoque.

On réservera ainsi l'Ampicilline, associée ou non à une injection intra-rachidienne d'Aminosides, aux nourrissons et aux nouveaux-nés.

Puis le traitement sera adapté en fonction des résultats de la ponction lombaire :

- . En cas de pneumocoque, on continue Pénicilline G + Sulfamides.
- . En cas de méningocoque ou d'*Hemophilus influenzae*, on préférera le chloramphénicol seul.
- . En cas de bactériologie négative, à défaut d'Ampicilline, on poursuit l'association Pénicilline G + Sulfamides.

Les posologies sont celles couramment pratiquées pour la Pénicilline G (500 000 à 1 000 000 unités par Kg de poids et par jour chez l'enfant) et l'Ampicilline (150 à 300 mg/kg/j). La voie d'administration sera obligatoirement parentérale (I.V. ou I.M.).

Pour les sulfamides et le chloramphénicol les posologies sont celles indiquées dans le Tableau VIII.

A ce traitement purement méningitique, il convient d'associer la correction des troubles hydro-électrolytiques fréquemment observés en Afrique. Une thérapeutique anti-palustre par injection I.M. de Quinoforme* ou Quinimax* (1cg par mois d'âge, ou 2 à 3 cg/kg, et 2 g chez l'adulte) sera éventuellement pratiquée à l'entrée du malade.

Tranches d'âge	Sultirène* (injection unique) I.M.	Chloramphénicol dose journalière orale ou I.M.	Fanasil* (injection unique) I.M.
0 - 1 an	0,50 g	0,50 g	-
1 - 3 ans	1 g	0,75 g	18 mois à 5 ans = 0,50 g
3 - 6 ans	1,50 g	1 g	5 à 10 ans = 1 g
6 - 15 ans	2 g	1,50 g	10 à 15 ans = 1,50 g
15 ans	2,50 g	2 g	2 g

L'injection I.M. de Sultirène* ou de Fanasil* sera répétée 3 jours après la première administration.

TABLEAU VIII - POSOLOGIES

Cette thérapeutique sera poursuivie aux mêmes doses jusqu'à l'obtention des critères de guérison habituels (apyrexie de 10 jours ; moins de 30 éléments dans le L.C.R. avec moins de 10 % de polynucléaires ; glycorachie normale et albuminorachie voisine de la normale, 0,30 g/l). Ces critères seront obtenus habituellement en 10 à 15 jours, et d'autant plus certainement que le traitement aura été plus précoce.

Ainsi, malgré leur relative complexité, nous disposons de moyens thérapeutiques efficaces dans la lutte contre la méningite. Ce faisant, on exerce, selon le mot de LAPEYSSONNIE, une "prophylaxie de la létalité".

En fait, jusqu'à ces dernières années, parler de prophylaxie en matière de M.C.S. était un abus de langage, du moins en Afrique. Il n'en est plus tout à fait de même aujourd'hui avec la mise au point de la vaccination anti-méningococcique.

F - LA PREVENTION DE LA M.C.S.

Elle représente la véritable solution du problème. Mais là encore, quel que soit le type de prophylaxie envisagé, chimique ou immunologique, les difficultés de son application en limitent considérablement la portée.

Ainsi, devant l'échec de la sulfamido-prophylaxie, on a proposé d'utiliser divers antibiotiques : Minocycline, Pénicilline, Spiramycine, Rifampicine (3, 17, 21, 43, 49, 56, 71, 142, 146). Il semble cependant que leur efficacité soit limitée et que, par contre le risque de développement d'une résistance soit réel. Aussi, cette chimioprophylaxie semble devoir être réservée aux seuls sujets contacts ce qui est pratiquement irréalisable en Afrique (5, 56, 125).

La vaccination doit donc être considérée comme la seule technique permettant une réelle prophylaxie.

On pourrait penser que la mise au point de cette vaccination anti-méningococcique A est en train de bouleverser les données du problème de la M.C.S. dans la "ceinture de la méningite". Les essais contrôlés sur le terrain et son utilisation lors des dernières épidémies : Brésil (233) et Finlande (202) démontrent clairement la réalité de son pouvoir protecteur et son efficacité épidémiologique. On l'injecte par voie intradermique ou sous-cutanée. La dose est de 50 µg de polysaccharides en injection unique chez l'adulte et de 20 à 30 µg chez l'enfant jusqu'à 6 ans. On pratique une seconde vaccination 2 mois après la première dose chez les nourrissons de moins de 18 mois.

Le vaccin entraîne l'apparition d'anticorps spécifiques dès le 5e jour suivant son injection. L'immunité conférée est une immunité spécifique de groupe. La réponse semble positive dès l'âge de 3 mois et elle augmente en fonction de l'âge. On estime à l'heure actuelle que les sujets sont protégés avec 2 µg de protéine anticorps par ml de sérum. Cette immunité est solide et durable, cependant, le recul dont on dispose ne permet pas de remonter à plus de 3 ans. Enfin l'innocuité est certaine, bien que quelques symptômes généraux tels qu'irritabilité, fièvre ou asthénie puissent s'observer après l'injection vaccinale (199, 201, 202).

L'application de cette vaccination sur une échelle aussi vaste que le continent africain soulève des problèmes considérables. En effet, les vaccins polysaccharidiques sont, pour l'instant, fragiles à la chaleur. Leur transport et leur stockage exigent une chaîne de froid rigoureuse ($- 20^{\circ} \text{C}$). Ces contraintes sont encore aggravées par les distances à parcourir, souvent dans des conditions difficiles. Enfin se posent des problèmes de sensibilisation et de mobilisation de la population, sans parler d'un prix de revient non négligeable.

Aussi, du fait de toutes ces exigences encore insupportables pour les Etats Africains, il est hors de question, pour l'instant, de réaliser une vaccination de masse à titre réellement prophylactique, c'est à dire systématique et avant toute éclosion de méningite.

L'utilisation du vaccin anti-méningococcique ne peut donc se concevoir actuellement en Afrique que comme un moyen d'enrayer rapidement une épidémie, après qu'elle ait été signalée en un lieu donné. Cette technique d'application nécessite son association aux moyens thérapeutiques classiques.

En effet, dans ces conditions particulières, il existera obligatoirement un délai, plus ou moins long, entre le début de l'épidémie et les premiers effets de la vaccination. Il importe de tout mettre en oeuvre pendant ce laps de temps pour limiter au maximum les effets de cette épidémie. La seule intervention possible réside alors dans la mise en oeuvre des thérapeutiques habituelles. Cette vaccination massive "de circonstance" ne permet donc pas d'espérer en une quelconque éradication de la M.C.S en Afrique.

Ainsi, la Méningite Cérébro-Spinale Africaine, par ses particularités épidémiologiques et les conditions difficiles dans lesquelles doit s'exercer son approche clinique et thérapeutique, incite à la recherche d'un traitement simplifié au maximum. Proposée par LAPEYSSONNIE, l'injection I M unique de sulfamides-retard, pratique et peu coûteuse, adaptée au traitement de "brousse" par les équipes mobiles en période épidémique, a rendu d'immenses services. Cependant l'efficacité de ce traitement est actuellement remise en cause par l'apparition d'une sulfamido-résistance acquise importante du méningocoque. Elle pose de délicats problèmes aux responsables sanitaires des pays situés dans la "ceinture de la méningite". Certes d'autres moyens thérapeutiques existent. Nous venons de les exposer. Mais ils ont l'inconvénient majeur d'être beaucoup plus compliqués dans leur application.

Aussi la mise au point d'un traitement de rechange, pouvant se substituer aux sulfamides-retard en injection unique, était devenue nécessaire.

IV - TRAITEMENT DE LA M.C.S. AFRICAINE PAR INJECTION UNIQUE

INTRA MUSCULAIRE DE CHLORAMPHENICOL (TIFOMYCINE*)

Ce protocole thérapeutique a été proposé par le Pr Michel REY (Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand) avec l'appui du Dr B. CVJETANOVIC (O.M.S.-Genève) et du Dr Y. CHABBERT (Institut Pasteur de Paris).

Le chloramphénicol a été choisi pour son excellente diffusion dans le L.C.R., son activité quasi constante sur le méningocoque et la modicité de son prix de revient.

Sa présentation en suspension huileuse (TIFOMYCINE* Roussel), outre le fait qu'elle est largement répandue en Afrique offre l'avantage de constituer une forme "retard" susceptible d'être utilisée en injection unique intra-musculaire. En effet, le solvant huileux ralentit la résorption du produit actif, permettant d'obtenir ainsi la persistance des taux sanguins utiles pendant 24 à 48 heures (47). La Tifomycine* offre d'autre part l'avantage d'être un produit stable, et le coût d'un traitement est identique à celui des sulfamides retard (environ 500 F CFA). Seul le problème de la tolérance du produit aurait pu faire discuter de ce choix.

En fait, si on compare les chiffres, deux remarques s'imposent :

- Le pourcentage d'accidents de toute nature encourus lors de l'emploi du chloramphénicol est certes supérieur à celui des autres produits thérapeutiques. Pour ARMENGAUD (51), le risque est de 9 % pour le chloramphénicol contre 5 % pour les sulfamides et 4 % pour les pénicillines. CALDWELL et CLUFF (31) trouvent des chiffres un peu différents : 6,6 % pour le chloramphénicol, contre 2,3 % pour les sulfamides, 3,2 % pour la pénicilline et 5,7 % pour l'ampicilline.

- Par contre, si on ne considère que les accidents graves, susceptibles d'entraîner la mort, le risque du chloramphénicol est plutôt inférieur à celui des sulfamides retard (0,5 à 1 pour 10 000 (20, 36) contre 1 à 2 pour 10 000 (19, 61, 90, 129)). De toutes manières, il est nettement plus bas que le taux de létalité de la M.C.S. (10 % dans les meilleures conditions).

On ne peut donc mettre en balance la toxicité du chloramphénicol avec le risque que représente la M.C.S., d'autant que l'injection unique (ou renouvelée une fois) n'apporte qu'une dose totale faible de cet antibiotique.

Des essais préliminaires ont d'abord été effectués, avec de bons résultats, à Dakar (I. DIOP-MAR, A. SOW) sur 14 malades, dont 12 méningococcies confirmées, et à Ouagadougou (DELAS et BEUTTER) sur 8 méningites méningococciques.

Ce protocole a été appliqué deux années consécutives dans le service de pédiatrie de l'Hôpital de Bobo-Dioulasso (Dr L. OUEDRAOGO) à l'occasion de deux épidémies de méningite :

- Une première expérimentation a été réalisée par nous-même en février, mars, avril 1974.
- La seconde de novembre 1974 à avril 1975 par notre successeur, L. PERINO (160).

A - PROTOCOLE.

Dès l'admission du malade et après la constatation d'un L.C.R. trouble ou purulent signant la M.C.S., on pratique une injection I M unique de TIFOMYCINE * (1).

La posologie est établie en fonction de l'âge pour plus de commodité :

1 à 2 ans	: 1 g soit 2 ampoules
3 à 6 ans	: 1,5 g soit 3 ampoules
7 à 10 ans	: 2 g soit 4 ampoules
11 à 14 ans	: 2,5 g soit 5 ampoules
15 ans et plus	: 3 g soit 6 ampoules.

Rapportée au poids, la posologie est comprise entre 50 mg et 100 mg/kg.

En raison du volume représenté par chaque injection (de 4 à 12 ml selon l'âge), il est conseillé de répartir la totalité de la dose en deux injections intra-fessières simultanées, droite et gauche.

La conduite à tenir ultérieurement dépend des résultats bactériologiques et de l'évolution :

- Pneumocoque : reprise du traitement avec perfusion de pénicilline G et sulfamides injectables.
- Bacille Gram négatif : poursuite du traitement par chloramphénicol I M ou per os.

(1) TIFOMYCINE * ROUSSEL : suspension huileuse de chloramphénicol : ampoules injectables de 0,50 g pour 2 ml.

- Méningocoque : pas d'autre traitement sauf en cas d'efficacité clinique insuffisante (deuxième injection au bout de 48 heures ou plus) ou de complication ou de rechute.
- Bactériologie négative :
 - . Si évolution favorable : pas d'autre traitement.
 - . Si évolution défavorable : remplacement par pénicilline G I.V. et sulfamides injectables.

La surveillance se fait sur le plan clinique en notant l'évolution journalière, et sur le plan biologique, par un examen systématique du L.C.R. à la 12e heure, à la 24e heure, au 5e jour et au-delà éventuellement.

Doivent être exclus de ce protocole :

- Les nourrissons de moins d'un an.
- Les formes comateuses d'emblée qui recevront le schéma thérapeutique classique (pénicilline G + sulfamides I V).

B - APPLICATION

Au cours des deux périodes pendant lesquelles le protocole a été appliqué, 113 malades ont ainsi été traités par une injection unique I M de Tifomycine*.

Leur répartition en fonction de l'âge, du sexe et du germe en cause est donnée dans le Tableau IX.

On constate que :

- Les garçons sont plus fréquemment atteints que les filles (73 cas contre 40).

- La répartition numérique globale des cas étudiés ne montre pas de différences significatives d'une tranche d'âge à l'autre. On doit mettre à part, en effet, le groupe des plus de 15 ans qui sont essentiellement recrutés par les services d'adultes.

Par contre, le terrain d'élection du pneumocoque est bien constitué par les nourrissons (tranche d'âge de 1 à 2 ans) puisque plus de 55 % des cas y sont relevés. Ce pourcentage s'élève à 66 % si l'on considère les moins de 5 ans.

De même il existe une certaine similitude dans la répartition par tranche d'âge entre les méningites à méningocoque et les méningites à germe indéterminé. Ainsi, 77 % de nos méningites à méningocoque et 71 % de nos méningites à germe indéterminé se situent dans la tranche d'âge allant de 5 à 15 ans. La similitude de ces pourcentages, contrastant nettement avec celui des méningites

Tranches d'âge (années)	Méningocoque		Pneumocoque		Indéterminé		G + F = T
	G	F	G	F	G	F	
1 et 2	5	2	4	1	5	6	14 + 9 = 23
3 à 6	12	3	1	1	8	7	21 + 11 = 32
7 à 10	6	5	1	-	11	3	18 + 8 = 26
11 à 15	8	7	1	-	11	4	20 + 11 = 31
> 15	-	-	-	-	-	1	0 + 1 = 1
Soit	31 + 17 = 48 (42,5 %)		7 + 2 = 9 (7,9 %)		35 + 21 = 56 (49,5 %)		73 + 40 = 113

G = garçons F = Filles

TABLEAU IX - Répartition des cas traités en fonction de l'âge, du sexe et du type de germe.

Germe	Nombre de cas	Guérison sans séquelles	Guérison avec séquelles	Résultats insuffisants *	Décès
Méningocoque	48	42	2	-	4
Pneumocoque	9	3	-	4	2
Indéterminé	56	48	1	5	2
Soit	113	93	3	9	8

* Résultats insuffisants = résultats ayant nécessité un changement de thérapeutique en cours d'évolution.

TABLEAU X - RESULTATS

à pneumocoque pour cette même tranche d'âge (33 %), nous semble être un argument en faveur de l'hypothèse visant à considérer les méningites à germe indéterminé comme des méningites probablement méningococciques.

- Le méningocoque est beaucoup plus fréquent que le pneumocoque (42,5 % contre 7,9 %). Cependant dans près de la moitié des cas, on n'a pu mettre de germe en évidence dans le L.C.R. Ce fort pourcentage d'examens bactériologiques négatifs (49,5 %) peut s'expliquer de plusieurs façons :

- . Conditions difficiles dans lesquelles s'exerçait l'activité du laboratoire (1) : manque de moyens et de personnel (cultures difficilement réalisables).
- . Insuffisance du service de garde entraînant des retards parfois importants à l'examen du L.C.R. Or, on connaît la fragilité du méningocoque.
- . Antibiothérapie systématique très souvent appliquée en dispensaire de brousse ou par un infirmier en ville, avant tout examen bactériologique du L.C.R.

Enfin, pour des raisons techniques identiques à celles pré-citées, nous n'avons pu appliquer scrupuleusement le protocole en ce qui concerne la fréquence des examens de contrôle du L.C.R. et nous avons dû nous limiter à 2 ou 3 examens par malade.

C - RESULTATS.

Ils sont résumés dans le Tableau X.

Ainsi sur les 113 cas traités, nous avons obtenu :

- 93 guérisons sans séquelles
- 3 guérisons avec séquelles
- 9 résultats jugés insuffisants
- 8 décès.

Soit en pourcentages :

- 82,3 % de guérisons sans séquelles
- 2,6 % de guérisons avec séquelles
- 8 % de résultats insuffisants
- 7 % de décès.

Ces résultats généraux sont donc très satisfaisants.

Cependant, si nous les considérons en fonction du germe en cause, il existe de sensibles différences d'un type de méningite à l'autre.

(1) Dr J.L. CARTEL : Laboratoire de Bactériologie - Hôpital de BOBO-DIOULASSO.

Etant donné l'objectif ayant présidé à la conception de ce protocole, l'intérêt de cette expérimentation repose naturellement sur l'étude comparative de ces résultats.

1) Les méningites à Méningocoque.

C'est dans ce groupe de 48 malades que nous avons obtenu les meilleurs résultats.

- Les quatre décès constatés (soit 8,4 % des cas) l'ont été chez deux garçons de 5 et 14 ans et deux filles de 7 et 10 ans. Tous les quatre étaient en très mauvais état général (malnutrition et déshydratation) et présentaient un tableau méningé sévère avec d'importants signes neurologiques. L'hyperthermie était majeure (toujours supérieure à 40° et atteignant même 41°5 chez la fillette de 10 ans). Aussi la survenue du décès fut-elle toujours rapide : l'un mourut le jour même de son arrivée et les trois autres le lendemain. Hormis ces quatre décès, l'évolution a toujours été favorable.

- La guérison a ainsi été obtenue dans 44 cas soit chez 91,6 % de ces malades.

Pour 42 d'entre eux, l'évolution se fit régulièrement vers un amendement complet des signes cliniques et biologiques. Les complications furent ici très rares puisque seule une arthrite méningococcique apparut au 7e jour d'évolution chez une fille de 13 ans, et guérit sans séquelles en l'absence de toute reprise thérapeutique. Cependant dans 7 cas (14,5 %), une seconde injection I M de Tifomycine* a été jugée nécessaire, aux mêmes doses. Dans 6 cas, elle fut pratiquée devant la persistance des signes cliniques au 3e jour ou 4e jour d'évolution, et en ce qui concerne le septième cas, il s'agissait d'une rechute, clinique et biologique, survenue le 12e jour d'évolution. Cette seconde injection de Tifomycine* a toujours amené une régression rapide des signes cliniques et biologiques, avec guérison complète et sans séquelles.

Par contre, pour deux malades, la guérison fut certes obtenue par une seule injection, mais au prix de séquelles importantes : dans les deux cas, il s'agissait de méningo-encéphalites chez des enfants de 6 et 14 ans qui ont évolué, l'une vers la surdité, et l'autre vers la persistance de paraparésies importantes.

En résumé, sur 48 méningites à méningocoque, nous avons obtenu :

- 42 guérisons complètes (7 d'entre elles, dont une rechute, nécessitèrent une seconde injection I M de Tifomycine*).
- 2 guérisons avec séquelles (1 surdité et 1 paraparésie).
- 4 décès précoces.

En aucun cas, un changement de traitement n'a été jugé nécessaire.

2) Les méningites à Pneumocoque.

Comme on pouvait s'y attendre, les résultats sont beaucoup moins satisfaisants.

En effet, sur les 9 cas de méningite à pneumocoque soumis au traitement par injection unique I M de Tifomycine*, nous avons été mis dans l'obligation de changer de traitement chez 6 malades.

a - Dans deux cas, après une nette amélioration clinique et biologique par le traitement en injection unique (L.C.R. stérile le 5e jour), nous avons constaté une reprise évolutive de la maladie au 6e jour d'évolution.

Devant la survenue de ces deux rechutes chez des enfants de 2 ans et 2 ans et demi, il nous a semblé préférable de reprendre le traitement classique à base de Pénicilline G et de Sulfamides.

L'évolution fut très favorable dans les deux cas, avec guérison complète et sans séquelles.

b - Chez deux autres malades, qui avaient reçu le traitement par injection unique à leur entrée dans le service, nous avons été amenés à changer de thérapeutique dès le retour des résultats du laboratoire montrant la présence de pneumocoque. Il n'y avait eu, en effet, aucune amélioration clinique sous la seule Tifomycine*. La mise en traitement par Pénicilline G + Sulfamides s'est soldée là aussi par deux guérisons.

c - Enfin, deux malades sont décédés, malgré le changement de thérapeutique dès que fut connue la présence du pneumocoque. L'un des malades âgé de 12 ans, est décédé le lendemain de son arrivée, et l'autre (une fillette de 4 ans) a développé en cours d'évolution une encéphalite rapidement mortelle.

Cependant nous avons eu la surprise d'obtenir 3 guérisons sans séquelles après injection unique de Tifomycine* (soit un tiers de très bons résultats) ce qui est très honorable si l'on se réfère à la très forte létalité des méningites purulentes à pneumocoque constatée en Afrique (159, 170, 198).

En définitive, on obtient donc :

- 3 guérisons sans séquelles (33,3 %)
- 4 résultats jugés insuffisants (dont deux rechutes précoces) ayant motivé l'abandon de cette thérapeutique au bénéfice de l'association Pénicilline G + Sulfamides, et s'étant alors soldés par 4 guérisons sans séquelles (45 % des cas).
- 2 décès enfin, malgré le changement de la thérapeutique (soit 22 % des cas).

3) Les méningites à germe indéterminé.

Ce sont les plus nombreuses dans cette expérimentation (56 cas). Les résultats semblent assez proches de ceux obtenus pour les méningites à méningocoque.

a - Le traitement par Tifomycine* I M seule a permis en effet d'obtenir 49 guérisons (soit 87,5 % des cas). Dans 3 cas seulement une seconde injection a été nécessaire : deux fois devant la survenue d'une complication, malgré une première rémission clinique et biologique, et une fois en raison d'une évolution trainante chez une fillette de 2 ans.

Les complications ont consisté en l'apparition chez un nourrisson de 1 an d'une arthrite du gros orteil, et en l'installation progressive de paralysies chez une fillette de 5 ans. Ces paralysies ont persisté malgré la répétition de l'injection, alors que la guérison sans séquelles a été rapidement obtenue chez le petit nourrisson.

Il en est de même de l'évolution trainante pour laquelle une seconde injection pratiquée au 8e jour d'évolution s'est soldée par une amélioration immédiate (en moins de 24 heures) et une guérison sans séquelles.

Le bilan général se solde donc par 48 guérisons complètes et une guérison avec séquelles.

b - Dans cinq cas, nous avons été amenés à changer le traitement. Il s'agissait :

- de deux formes graves d'emblée avec tableau neurologique sévère, dont une encéphalite avec cécité chez une fillette de 7 ans ;
- et de 3 rémissions thermiques incomplètes, dont l'une s'était compliquée d'une encéphalite avec surdité chez un garçon de 10 ans.

Devant l'insuffisance des résultats obtenus par la première injection de Tifomycine*, nous avons jugé préférable d'instituer un traitement à base de Pénicilline G et de Sulfamides. Le délai d'institution de ce nouveau traitement a varié de 24 à 72 heures. Dans ces cinq cas la guérison fut obtenue, mais avec persistance de la cécité et de la surdité séquellaires.

c - Enfin, deux décès ont été relevés dans ce groupe de méningites (= 3,5 % des cas).

Il s'agissait par deux fois de grands enfants (garçons de 7 et 10 ans) se présentant dans un tableau méningé sévère.

Ils moururent le jour même de leur arrivée, quelques heures à peine après la mise en route du traitement.

4) Evolution générale.

En outre, certaines données sur l'évolution générale des cas traités peuvent être précisées.

a - La tolérance du produit a toujours été très bonne. Aucun accident ni modification de la formule sanguine n'a été observé pendant le séjour à l'hôpital.

b - Le délai écoulé entre le début de la maladie et l'admission à l'hôpital est souvent très difficile à apprécier. Il varie ainsi entre 12 et 48 heures dans la plupart des cas. Mais des retards à l'hospitalisation beaucoup plus importants ont parfois été notés allant de 4 ou 5 jours à 14 jours comme cela s'est vu dans un cas pour lequel une seule dose de Tifomycine* a entraîné une guérison complète ! Il n'en est pas moins certain que ce retard à l'hospitalisation grève lourdement le pronostic.

c - La durée d'hospitalisation a été en moyenne d'une dizaine de jours. Mais elle aurait pu être abrégée, sans risques, de quelques jours si cela s'était révélé nécessaire (en cas de forte surcharge du service lors d'une épidémie plus importante par exemple).

d - Chaque fois que l'évolution a pris une tournure favorable, l'amélioration clinique a été rapidement acquise, avec retour à la normale en 3 jours environ :

- L'apyrexie a pratiquement toujours été obtenue avant la 48e heure, et souvent dès la 12e heure.
- Les signes méningés ont été un peu plus lents à s'amender. Mais la plupart du temps leur disparition s'est effectuée en moins de trois jours, avec un léger retard sur la décroissance thermique comme cela est habituellement observé.
- Quant aux signes neurologiques parfois constatés à l'entrée, ils ont tous regressé dès le lendemain de l'injection. Il s'agissait essentiellement de convulsions inaugurales (5 cas) et de troubles légers de la conscience à type d'obnubilation avec agitation ou apathie (15 cas).

e - De même, l'amélioration bactériologique contrôlée par les examens du L.C.R., s'est toujours rapidement dessinée dans les cas favorables.

Ainsi le premier contrôle bactériologique effectué, en principe, dès le lendemain ou surlendemain de l'admission a toujours été négatif, tant à l'examen direct qu'à la culture. Quelques contrôles effectués entre la 12e et 24e heure ont également été tous négatifs.

Par contre la normalisation macroscopique et surtout cytologique du L.C.R. a toujours été plus lente à se dessiner. D'après les ponctions lombaires pratiquées à des temps évolutifs différents selon les malades, on peut constater que si lors du premier examen, à l'entrée, le nombre des éléments a toujours été supérieur à 1 000/mm³, quelquefois à 5 000 et même à 20 000/mm³, il a toujours régulièrement baissé lors des contrôles suivants. C'est ainsi que, si le L.C.R. était parfois encore trouble, avec des polynucléaires altérés, lors des examens effectués les 2e ou 3e jour d'évolution, par contre dès le 4e jour, on constate une nette amélioration et tous les contrôles effectués au 5e jour montrent un liquide clair, avec moins de 10 éléments par mm³.

Enfin, le chiffre de l'albuminorachie nous a été beaucoup moins utile dans la surveillance de la maladie, son augmentation étant en principe toujours modérée. En effet, son dosage n'a pu être que très irrégulièrement réalisé.

D - DISCUSSION DES RESULTATS

L'inégalité constatée dans les résultats obtenus mérite en effet quelques commentaires.

1) Méningite à méningocoque.

C'est assurément dans ce type de méningite que les résultats du traitement par injection unique de Tifomycine* sont les plus satisfaisants.

L'évolution d'ensemble a en effet été largement favorable. Peu de complications sont venues enrayer le processus évolutif (1 arthrite) et les deux séquelles constatées sont apparues dans les suites de méningo-encéphalites dont on connaît le mauvais pronostic.

Il en est de même pour les 4 décès. Leur survenue précoce dans un tableau de méningo-encéphalite évoluée chez des enfants en mauvais état général incite en effet à ne pas les considérer comme de véritables échecs thérapeutiques...

Nous serons moins indulgents à propos de la rechute constatée, après 12 jours d'évolution, chez cet enfant de deux ans qui avait reçu une dose un peu supérieure à celle prescrite par le protocole (1,5 g au lieu de 1 g). Après une complète rémission clinique et biologique (L.C.R. normal le 7e jour), nous avons assisté à la survenue d'une nouvelle poussée fébrile le 12e jour de la maladie. Un nouvel examen du L.C.R. nous le révèle alors trouble, mais sans germe. La reprise immédiate du traitement par Tifomycine*, à la même dose, se solde par une guérison définitive et rapide.

M. REY a rendu compte, dans une série d'articles récents (168, 171), des dosages effectués au cours de ce type de traitement dans le sang et le L.C.R. de quelques malades (Laboratoire de J.F. Acar, Hôpital St-Joseph, Paris). Dans l'ensemble le chloramphénicol se maintient à des titres élevés (plus de 8 µg/ml dans le sérum) pendant 24 heures, et on le retrouve à des taux appréciables (entre 2 et 4 µg/ml) entre la 36e et la 48e heure. Les taux obtenus dans le L.C.R. sont sensiblement égaux à la moitié des taux sériques (Figure 6). Or, la C M I du chloramphénicol à l'égard du méningocoque se situe entre 0,8 et 3 µg/ml. Les taux obtenus sont donc suffisants pour inhiber la pousse du germe ; mais il se peut que dans certains cas, la persistance des taux efficaces soit trop brève, expliquant la survenue de cette rechute.

Il semble que l'on puisse rattacher au même phénomène la survenue des circonstances où l'on a jugé nécessaire de pratiquer une seconde injection. De toute façon on ne peut, à proprement parler, les considérer comme des échecs. Il s'agit plutôt d'insuffisance, rapidement compensée par une seconde injection, et que l'on pourrait peut être éviter en envisageant un ajustement de la posologie à des doses un peu supérieures. La plus grande prudence s'impose cependant. En effet, certains travaux font état de modifications du métabolisme du chloramphénicol dans les dépletions protéiques. Il s'agirait surtout d'une diminution de la glycuconjugaison hépatique (SMITH, 189).

De même, au cours d'une étude comparative entre enfants normaux et enfants en état de malnutrition protéique, MEHTA et coll. (130) ont constaté qu'il existe chez ces derniers un ralentissement du métabolisme du chloramphénicol. C'est ainsi qu'après administration d'une dose orale unique de 25 mg/kg, les pics plasmatiques sont atteints 2 à 4 heures plus tard et sont 1,5 à 2 fois plus élevés chez les malnutris que chez les enfants normaux. De même, l'élimination plasmatique du chloramphénicol est plus lente : 30 heures ou plus chez les malnutris contre 12 heures pour les enfants normaux. Les auteurs expliquent ces phénomènes par une diminution de la transformation hépatique du chloramphénicol du fait d'un abaissement du taux de glucuronyl-transferase.

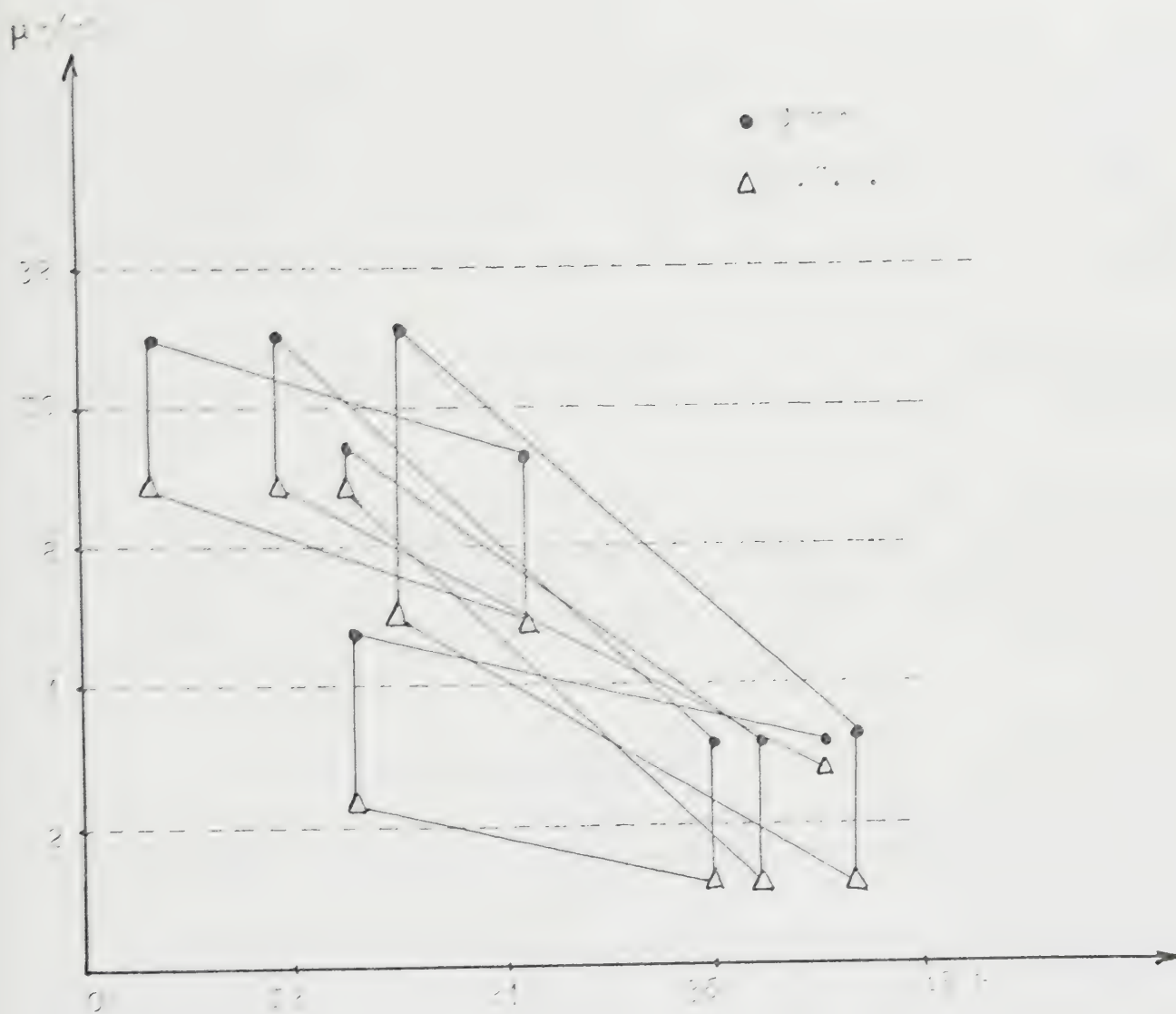


Figure 6 - Dosages biologiques du chloramphénicol dans le sang et le L.C.R. de 5 malades (par J.F. ACAR et M. LAVARDE, Paris) après injection I.M. unique de suspension huileuse (171 bis).

Il faut évidemment rapprocher ces données des constatations faites sur le terrain où la plupart des enfants africains sont en état de déplétion protéique. Cet état de malnutrition pourrait ainsi avoir un effet favorable sur l'efficacité du traitement de la M.C.S. par injection unique de chloramphénicol. Mais on sait aussi que ce même état de déplétion protéique est responsable d'une certaine dépression immunitaire. La persistance de taux plus élevés pendant plus longtemps chez ces enfants fragilisés nous incite fortement à respecter une posologie convenable, surtout chez le nourrisson, pour éviter tout risque de toxicité.

En définitive, si une seconde injection est jugée nécessaire, on peut déduire des dosages réalisés qu'elle doit se situer entre la 24e et la 48e heure. C'est essentiellement sur des critères cliniques d'évolution que la décision sera prise.

Ainsi, à la lumière des résultats cliniques obtenus, et en particulier du faible taux de létalité (8 %) inférieur à celui habituellement constaté dans les meilleures conditions, nous croyons pouvoir dire que le traitement par injection I M unique de Tifomycine* est le traitement de choix des méningites à méningocoque. Il nous semble donc particulièrement indiqué lors des épidémies de M.C.S. en Afrique.

2) Les méningites à pneumocoque.

Le traitement par injection unique I M de Tifomycine* n'a permis d'obtenir la guérison que dans un tiers des cas traités. Pour les deux autres tiers, il a fallu changer de traitement.

Ce changement au profit d'un protocole thérapeutique plus éprouvé n'a cependant pas empêché la survenue d'une issue fatale chez deux de nos malades, même si l'un des décès est encore une fois trop précoce pour incriminer formellement une quelconque insuffisance thérapeutique. La confirmation du pronostic plutôt défavorable des méningites à pneumocoque est d'ailleurs apportée par l'encéphalite mortelle que nous avons vu apparaître secondairement chez le deuxième enfant.

Plus intéressante nous semble l'étude des deux rechutes observées au 6e jour d'évolution. Comme celle observée lors des méningites à méningocoque, ces deux rechutes témoignent d'un certain manque d'efficacité du traitement par injection unique de Tifomycine*. Mais de plus, il faut dans ce cas précis, incriminer la faible sensibilité habituelle du pneumocoque au chloramphénicol. En effet, si nous rappelons les taux de chloramphénicol obtenus dans le L.C.R. après l'injection unique (4 µg/ml pendant les premières 24 heures), et les rapprochons de la concentration minimale inhibitrice de cet antibiotique vis-à-vis du pneumocoque (1 à 6 µg/ml), ces deux échecs thérapeutiques s'expliquent d'eux-mêmes. Il en est de même pour les deux derniers cas, où un changement de thérapeutique s'est également avéré nécessaire devant l'évolution trainante de la maladie.

Il faut cependant faire remarquer que la pratique du protocole expérimenté, bien que peu efficace, ne peut être considérée comme un facteur d'aggravation du pronostic. En effet, malgré le retard ainsi apporté à la mise en route du traitement par Pénicilline G + Sulfamides, reconnu plus efficace, la guérison a été parfaitement obtenue chez ces quatre malades.

On peut alors conclure que si le risque d'échec est réel, il n'est pas certain. En fait, le traitement par injection unique I M de Tifomycine* n'apporte guère d'amélioration thérapeutique par rapport aux traitements classiques des méningites à pneumocoque, sinon en ce qui concerne le côté pratique de son administration.

3) Les méningites à germe indéterminé.

L'intérêt des résultats obtenus dans ces méningites réside essentiellement dans leur similitude avec ceux obtenus dans les méningites à méningocoque.

Les remarques faites à propos des décès et des insuffisances thérapeutiques observées au cours des méningites méningococciques sont tout à fait adaptables aux cas présents.

La superposition de nos résultats entre ces deux types de méningites nous incite donc à considérer nos méningites à germe indéterminé comme des méningites méningococciques. La similitude constatée par ailleurs dans la répartition par tranche d'âge des deux types de méningites abonde également en ce sens.

On peut donc en déduire que, sur un plan général, le rattachement des méningites à germe indéterminé à une étiologie méningococcique nécessite la prise en considération de trois facteurs. Il faut ainsi tenir compte de la notion d'épidémie, de l'époque de l'année à laquelle surviennent ces méningites et de l'âge du malade.

Les notions d'épidémie et d'époque de l'année sont habituellement étroitement liées en Afrique. La grande prépondérance du méningocoque comme germe responsable des épidémies, de même que sa particulière fréquence au cœur de la saison sèche, incitent, dans ces deux circonstances, à considérer ces méningites comme des méningites à méningocoque.

Seul l'âge du malade pourrait faire discuter de ce diagnostic. En effet, plus l'enfant est jeune, plus le risque de méningite à pneumocoque ou à *Hemophilus influenzae* est élevé, quelle que soit l'époque de l'année.

Or, si le traitement par injection unique I M de Tifomycine* est, comme nous l'avons vu, très efficace contre les méningites à méningocoque, il n'en est pas de même dans le cas des méningites à pneumocoque. Par contre, son activité sur *Hemophilus influenzae* semble certaine puisque les taux obtenus dans le L.C.R. sont largement supérieurs à la C M I nécessaire à l'élimination du germe.

En conclusion, et nos résultats nous poussent fortement à raisonner en ce sens, en période épidémique ou pendant la pleine saison sèche, quel que

soit l'âge du malade, le traitement par injection unique I M de Tifomycine* doit être considéré comme un traitement de choix des méningites à germe indéterminé, qui sont alors très vraisemblablement dues à un méningocoque. En cas d'échec ou d'insuffisance, une seconde injection sera réalisée.

De même, en période inter-épidémique (saison des pluies) cette attitude nous semble pouvoir être maintenue, mais avec la nécessité d'une surveillance précise. En effet, l'évolution clinique permettra rapidement de juger ou non du bien fondé de ce choix. En cas d'échec, il restera alors la possibilité de reprendre un traitement classique après 24 heures d'évolution, époque où les taux de chloramphénicol dans le L.C.R. commencent à décliner.

Cependant, la notion d'âge nous semble alors jouer un rôle de grande importance et il serait certainement préférable d'appliquer d'emblée le traitement Pénicilline G + Sulfamides aux nourrissons et enfants de moins de 5 ans, pour lesquels le risque d'une étiologie pneumococcique est certain.

4) Comparaison des résultats.

L'appréciation objective des résultats ne peut se faire qu'en comparaison avec d'autres séries thérapeutiques réalisées dans les mêmes circonstances épidémiologiques et dans les mêmes conditions de recrutement. Depuis l'apparition de la sulfamido-résistance, peu d'études répondant à ces critères ont été réalisées dans la "ceinture de la méningite". La plus récente a eu lieu en 1972, au Nord-Nigéria.

C'est à Zaria, ville située à la même latitude que Bobo-Dioulasso, et en pleine "ceinture de la méningite" que WHITTLE et coll. (215) ont effectué une étude comparative de l'efficacité respective du chloramphénicol et de la pénicilline G, employés seuls, sur les méningites à méningocoque A.

Les doses de chloramphénicol (I M) étaient comprises entre 80 et 130 mg/kg/24h et celles de la pénicilline G (I M) étaient en moyenne de 500 000 U/kg/24h. La durée moyenne du traitement fut de 5 jours.

Sur les 65 malades ainsi traités par le chloramphénicol, ces auteurs ont obtenu 83 % de guérisons sans séquelles.

Sur les 58 malades traités à la pénicilline G, 81 % ont également été guéris sans séquelles.

Le pourcentage global des décès est faible, puisque égal à 3 %, mais les auteurs admettent respectivement 14 % et 17 % de résultats insuffisants avec séquelles. Il n'y a eu aucun problème de tolérance médicamenteuse.

La comparaison de ces résultats avec ceux que nous avons obtenus dans les méningites méningococciques (87,5 % de guérisons sans séquelles, 8 % de décès et 4 % de séquelles) nous semble plutôt à notre avantage, surtout si l'on tient compte de la grande simplification qu'apporte l'injection unique.

C O N C L U S I O N

L'injection unique I M de chloramphénicol en suspension huileuse (TIFOMYCINE*) à raison de 50 à 100 mg/kg s'avère efficace dans 91,6 % des méningites à méningocoque, 87,5 % des méningites à germe indéterminé et seulement 33,3 % des méningites à pneumocoque observées dans le service de pédiatrie de l'Hôpital de Bobo-Dioulasso au cours de deux saisons sèches consécutives.

La létalité moyenne est de 7 % et est donc inférieure au taux habituellement constaté dans les hôpitaux africains en période épidémique (10 %).

Enfin, un renouvellement de l'injection n'a semblé nécessaire que dans les quelques cas où son action fut jugée insuffisante. Sa date optimale se situerait entre la 24e et la 48e heure. Cette seconde injection s'est toujours soldée par une guérison complète et la tolérance du produit a été parfaite.

De cet ensemble de résultats, on peut déduire que cette formule thérapeutique est particulièrement bien adaptée au traitement des épidémies de méningite cérébro-spinale en Afrique, puisque le méningocoque A, principal agent causal, y est particulièrement sensible, et que les autres germes pouvant être en cause y sont eux-mêmes accessibles, totalement pour *Hemophilus influenzae* et plus partiellement pour le pneumocoque. A quelques réserves près, on peut donc également concevoir ce protocole comme traitement d'attaque des méningites endémosporadiques, sous couvert d'une surveillance rigoureuse.

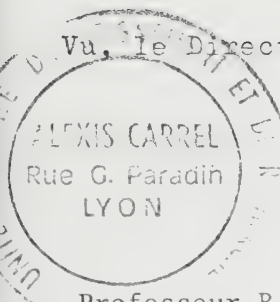
Son efficacité, sa simplicité d'administration et la modicité de son coût d'utilisation en font la solution de rechange indispensable dans le traitement de masse des épidémies de M.C.S. en Afrique. En effet, le développement de la sulfamido-résistance acquise du méningocoque ne permet plus aux sulfamides-retard d'apporter les garanties nécessaires. Cependant rien ne s'oppose à l'utilisation combinée des deux traitements (sulfamides-retard et Tifomycine*), chacun en injection unique intra-musculaire. On pourrait ainsi proposer une injection de Tifomycine* le premier jour et une injection de sulfamides-retard 24 heures plus tard (ou le même jour) dans les formes particulièrement sévères de méningite et surtout celles suspectes d'étiologie pneumococcique.

Ainsi il semble maintenant permis de proposer le "traitement-minute" par injection unique I M de chloramphénicol (suspension huileuse) aux équipes mobiles chargées du traitement ambulatoire des épidémies de méningite cérébro-spinale. L'usage élargi de ce traitement permettra, espérons-le, d'en confirmer l'intérêt, la commodité et l'efficacité. On peut même envisager que cette formule simple et peu onéreuse puisse être utilisée comme traitement initial de routine dans les dispensaires ruraux africains peu équipés.

Le Président de la Thèse


Professeur BERTOYE

Vu, le Directeur l'Unité ALEXIS CARREL


ALEXIS CARREL
Rue G. Paradis
LYON

Professeur R. MORNEX

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.


D. GERNET

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - ABBOTT J.D., GRAVES J.F.R.
Serotype and sulfonamide sensitivity of meningococci isolated from 1966 to 1971.
J. Clin. Pathol., 1972, 25 : 528-530
- 2 - ALBERT J.P., ETIENNE J.
Le point sur la méningite cérébro-spinale.
Concours Méd. 1976, 98 : 2089-98
- 3 - ALBERT J.P., ETIENNE J.
Notre conception de la prophylaxie actuelle de la méningite cérébro-spinale en Afrique Noire.
Médecine d'Afrique Noire 1976 - 23 (10) : 631-34
- 4 - ALEXANDER C.E., SANBORN W.R., CHERRIERE G., CROCKER W.H.Jr., EWALD P.E. et KAY C.R.
Sulfadiazine resistant group A Neisseria Meningitidis.
Science USA, 1968, 161 : 1019.
- 5 - ARTEMSSTEIN M.S.
Prophylaxis for Meningococcal Disease.
J.A.M.A. 1975 - 231 (10) : 1035-37.
- 6 - ASSELINEAU J., ZALTA J.P.
Les antibiotiques. Structure et exemples de mode d'action.
Hermann Ed. Paris 1973 - pp. 107-109 et 267-322
- 7 - AUBERTIN J.
Les méningites purulentes.
Bord. Méd. 1972 - 5 (17) : 2179-80
- 8 - BADOUAL J., COUPRIE F., NOMEL P.E. et CEZARD J.P.
Les méningites purulentes de l'enfant à Abidjan. Etude clinique, bactériologique et traitement par l'ampicilline d'une série de 94 cas.
Rev. Pédiat., 1973 - 9 (1) : 11-18.
- 9 - BALL A.P., GRAY J.A. et MURDOCH J.M.
Antibacterial drugs today.
Drugs 1975 - 10 (1) : 1-55
- 10 - BARBOTIN M., LUONG N.T.
Utilisation d'un nouveau Sulfamide long-retard dans le traitement de la méningite cérébro-spinale par injection médicamenteuse unique.
Presse Méd. 1964 - 72 (49) : 2923-24.
- 11 - BAROYAN O.V., BOLSHAKOV K.N. et GENCHIKOV L.A.
Periodicity of meningococcal meningitis.
Zh. Mikrob. Epid. Immunobiol. 1974 - 51 (4) : 68-73

- 12 - BARRETT F.F., EARDLEY W.A., YOW M.D. et LEVERETT H.A.
Ampicillin in the treatment of acute suppurative meningitis.
J. Pediatr. 1966 - 69 : 343-53
- 13 - BARRETT F.F., TABER L.H., MORRIS C.R. and al.
A 12 years review of the antibiotic management of Hemophilus influenzae meningitis. Comparison of Ampicillin and conventional therapy including Chloramphenicol.
J. Pediatr. 1972 - 81 (2) : 370-77
- 14 - BARTZ Q.R.
Isolation and characterization of Chloromycetin.
J. Biol. Chem. 1948 - 172 : 445
- 15 - BASTIN R., VERLIAC F., FROTTIER J., VILDE J.L., CALAMY G., KERNBAUM S., ROBIN M. et VINCENEUX Ph.
Considérations sur les traitements récents des méningites purulentes aiguës.
Lyon Méd. 1972 - 228 (18) : 621-7
- 16 - BENALLEGUE A.
Les méningites purulentes du nourrisson à Alger. A propos de 92 cas.
Pédiatrie 1970 - 25 (3) : 263-82
- 17 - BENNETT J.V., YOUNG L.S.
Trends in meningococcal disease.
J. Infect. Dis. 1969 - 120 : 634-35
- 18 - BERGER U.
Die Chemotherapeutische Empfindlichkeit der Meningokokken in Therapeutischer und Prophylaktischer Sicht.
Dtsch. Med. Wochenschr. 1973 - 98 (3) : 86-92
- 19 - BERGOEND A., LOFFLER A., AMAR R. et MALEVILLE J.
Réactions cutanées survenues au cours de la prophylaxie de masse de la méningite cérébro-spinale par un sulfamide long-retard (à propos de 997 cas).
Ann. Dermatol. Syphiligr. 1968 - 95 (5-6) : 481-90
- 20 - BERNARD J.
Entretien avec... Chloramphenicol et Thiamphenicol : le risque hématologique.
Concours Méd. 1973 - (14) : 2539-45
- 21 - BERTRAND J.L.
Prophylaxie anti Méningococcique.
Lyon Méd. 1975 - 234 (18) : 557-8
- 22 - BESSEGHIR K.P., TOUHAMI M., BENMANSOUR A. et AGUERCIF M.
Résistance aux antibactériens de quelques souches de méningocoques.
A propos de 23 observations, dont 4 à Neisseria Commensales.
Médecine et Hygiène 1975 - 33 (1165) : 1484-85
- 23 - BEST W.R.
Chloramphenicol : Associated blood dyscrasias. A review of submitted to the American Medical Association Registry.
J.A.M.A. 1967 - 201 : 181-88

- 24 - BEUNER J.
Transmission de la méningite cérébro-spinale épidémique.
Arch. Belg. Med. Soc. 1973 - 31 (6-7) : 411-13
- 25 - BORIES S., FAUCON R. AUDIFFREN P. et BONZOM A.
Etudes de l'activité in vitro de la Sulfanilamido-4-Dimethoxy-5-6-Pyrimidine
sur *Neisseria intra cellularis*.
Méd. Trop. 1964 - 24 - N° spécial : 9-17
- 26 - BULOS N.K.
Efficacy of intramuscular Chloramphenicol in treatment of *H. influenzae*
meningitis.
J. Pediatr. 1972 - 81 : 416-7
- 27 - BURDIN J.C., SCHMITT J., WEBER M. et ARNOUX B.
Etude bactériologique et épidémiologique de 427 cas de méningites suppurées
identifiées au C.H.R. de Nancy au cours des onze dernières années.
Comparaison avec une étude antérieure.
Sem. Hop. Paris 1973 - 49 (19) : 1365-70
- 28 - BURIAN V., FOFANA Y. et SOW O.
Etude des *Neisseria Meningitidis* isolés en République du Mali en 1970.
Bull. O.M.S. 1974 - 51 (5) : 495-500
- 29 - CALAMY G. et BASTIN R.
Méningites à *Hemophilus influenzae*. Discussion du schéma thérapeutique.
Sem. Hop. Ther. 1975 - 51 (1) : 49-51
- 30 - CALAMY G., VINCENEUX P., VERLIAC F. et BASTIN R.
Echec de l'Ampicilline dans le traitement de deux cas de méningites à
Hemophilus influenzae. Considérations sur le traitement des méningites
bactériennes.
Sem. Hop. Ther. 1974 - 50 (1) : 19-26
- 31 - CALDWELL J.R. et CLUFF L.E.
Adverse reactions to antimicrobial agents.
J.A.M.A. 1974 - 230 (1) : 77-80
- 32 - CASCIO G. et PURPURA R.
Sulla sensibilita in vitro ad alcuni antibiotici e sulfamidici di 25
ceppi di *Neisseria Meningitidis*.
Pediatria Napoli 1970 - 78 (3) : 525-30
- 33 - CHABBERT Y.A.
Le laboratoire d'antibiothérapie dans les méningites purulentes.
Sem. Hop. Paris 1967 - 43 : 239-42
- 34 - CHABBERT Y.
Les associations d'antibiotiques.
Cah. Med. 1971 - 12 (17) : 1573-75

- 35 - CHARLAS R., CHARRIERE G., HOLLINS-HAUSEN J., LEKORCHI F. et CHARLAS J.
Sulfamido-résistance du Méningocoque A à propos de 496 cas de méningite
cérébro-spinale traités dans un service de pédiatrie au Maroc.
Maroc Med. 1971 - 51 (551) : 673-85
- 36 - Chloramphenicol-Thiamphenicol : known and unknown aspects of drughost
interactions. International symposium - proceedings Sils Maris ; 1973.
Postgrad. Med. J. (suppl.) 1974 - 50 (5) : 1-151
- 37 - CONTROULIS J., REBSTOCK M.C. et CROOKS H.M. Jr
Chloramphenicol (Chloromycetin) - V : Synthesis.
J. Amer. Soc. 1949 - 71 : 2463
- 38 - DAS H.K., GOLDSTEIN A. et KANNER L.C.
Inhibition by Chloramphenicol of the growth of nascent protein chains
in Escherichia Coli.
Mol. Pharmacol. 1966 - 2 : 158
- 39 - DELAUNAY J. et SCHAPIRA G.
Ribosomes et antibiotiques II : mode d'action des antibiotiques d'usage
thérapeutique sur les ribosomes.
Nouv. Presse Méd. 1974 - 3 (36) : 2329-33
- 40 - DEVINE L.F. et HAGERMAN C.R.
Spectra of susceptibility of Neisseria Meningitidis to antimicrobial agents
in vitro.
Appl. Microbiol. 1970 - 19 (2) : 329-34
- 41 - DI NOLA F.
Attualita sul trattamento delle meningiti purulente batteriche.
Minerva Med. 1975 - 66 (56) : 2763-75
- 42 - DIOP-MAR I., SOW A. et REY M.
Place de l'association Sulfadoxine-Chloramphenicol dans le traitement des
méningites purulentes en Afrique Tropicale.
Lyon Méd. 1972 - 228 (18) : 643-5
- 43 - DREW T.M., ALTMAN R., BLACK K. et GOLDFIED M.
Minocycline for prophylaxis of infection with Neisseria Meningitidis
high rate of side effects in recipients.
J. Infect. Dis. 1976 - 133 (2) : 194-8
- 44 - DUCAS J., VERT P. et DUPREZ A.
Les résultats cliniques de l'emploi de l'Hemisuccinate de Chloramphenicol
dans le traitement des méningites purulentes du nourrisson et de l'enfant.
Ann. Méd. Nancy 1964 - 3 : 1464
- 45 - DUPONT H.I., HORNICK R.B., WEISS C.F., SNYDER M.J. and WOODWARD T.E.
Evaluation of Chloramphenicol and succinate therapy of induced Typhoid
fever and rocky mountain spotted fever.
N. Engl. J. Med. 1970 - 282 : 53

- 46 - DUVAL J. et SOUSSY C.J.
Le choix d'un traitement antibiotique.
Concours Méd. 1975 - 97 (18) : 3101-123
- 47 - EBEN MOUSSI E. et VAN DEN DRIESSCHE J.
Pharmacocinétique des antibiotiques dans l'organisme humain.
Anesth. Analg. (Paris) 1971 - 28 (4) : 671-87
- 48 - EHRLICH J., BARTZ Q.R., SMITH R.M., JOSLYN D.A. and BURKHOLDER P.R.
Chloromycetin, a new antibiotic from soil actinomycete.
Science 1947 - 106 : 417
- 49 - EICKHOFF Th.C.
Meningococcal prophylaxis.
J.A.M.A. 1975 - 234 (2) : 150-151
- 50 - EICKHOFF T.C., EHRET J.M. et BAINES R.D.
Characterization of an Ampicillin-resistant Hemophilus influenzae type B.
Antimicrob. Agents Chemother. 1976 - 9 (6) : 889-92
- 51 - E.M.C.
Maladies infectieuses et parasitaires 1976.
Thérapeutique générale des infections. 8 004 à 10
- 52 - ETIENNE J.
Rapport final de la XIe Conférence Technique de l'O.C.C.G.E.
Bobo-Dioulasso 24 - 27 mars 1971
- 53 - ETIENNE J.
Méningite cérébro-spinale et O.C.C.G.E.
Conférence O.C.C.G.E. et O.C.E.A.C. Lagos - Mars 1972 : p. 769-792
- 54 - ETIENNE J. et PERRAUD G.
Etude du portage rhinopharyngé du méningocoque en Haute-Volta.
Méd. Trop. 1974 - 34 (4) : 545-554
- 55 - ETIENNE J. et ALBERT J.P.
Etude longitudinale du portage rhinopharyngé de méningocoques dans un village voltaïque.
Réunion sur la standardisation des vaccins méningitiques
O.M.S. et Fondation Mérieux-Lyon 30-31 janvier 1975
Rapport final : Edition Fondation Mérieux p. 101-145
- 56 - FAUCON R.
Bases de la prophylaxie anti-méningococcique.
Méd. Trop. 1968 - 28 (2) : 158-164
- 57 - FAUCON R.
Réflexions sur quelques points de l'épidémiologie de la méningite
cérébro-spinale méningococcique.
Méd. Trop. 1968 - 28 (3) : 317-26

- 58 - FAUCON R., HALATCHEV N., ZANNOTTI P., LEFEVRE M., MENARD M. et MILLAN J.
Méningite cérébro-spinale à Fès en 1966-67. II : l'épidémie de Fès.
A : morbidité et mortalité.
Méd. Trop. 1969 - 29 (3) : 308-29
- 59 - FAUCON R., LEFEVRE M., MENARD M. et MILLAN J.
La méningite cérébro-spinale à Fès en 1966-67. II : l'épidémie de Fès.
E : les porteurs de germes.
Méd. Trop. 1970 - 30 (4) : 472-6
- 60 - FAUCON R. et ZANNOTTI P.
La méningite cérébrospinale à Fès en 1966-67. II : l'épidémie de Fès.
D : considérations épidémiologiques.
Méd. Trop. 1970 - 30 (3) : 329-40
- 61 - FAUCON R. et ZANNOTTI P.
La méningite cérébro-spinale à Fès en 1966-67. II : l'épidémie de Fès.
F : prophylaxie.
Méd. Trop. 1970 - 30 (5) : 599-623
- 62 - FELDMAN H.A.
Sulfonamide resistant meningococci.
Annu. Rev. Med. 1967 - 18 : 495-506
- 63 - FELDMAN H.A.
Meningococcal infections.
Adv. Intern. Med. 1972 - 18 : 117-140
- 64 - FERNANDEZ-MUNOS R., MONRO R.E., TORRES PINEDO R. and VASQUEZ D.
Substrate and antibiotic binding sites at the peptidyl-transferase
centre of Escherichia Coli ribosome. Studies on the Chloramphenicol,
Lincomycin and Erythromycin sites.
Eur. J. Biochem. 1971 - 23 : 185-193
- 65 - FRASCH C.E. et CHAPMAN S.S.
Classification of Neisseria Meningitidis group B into distinct serotypes.
I : serological typing by a micro-bactericidal method.
Infect. Immun. 1972 - 5 : 98-102
- 66 - GALE E.F. and FOLKES J.B.
The assimilation of amino acids by bacteria. XV : actions of antibiotics
on nucleic acid and protein synthesis in Staphylococcus Aureus.
Biochem. J. 1953 - 53 : 493-98
- 67 - GALLET J.P.
Problèmes posés par les méningites purulentes du nourrisson.
Rev. Méd. 1974 - 15 (37) : 2445-49
- 68 - GENDRON Y.
La méningite cérébro-spinale en milieu rural voltaïque.
Méd. Trop. 1972 - 32 (5) : 625-630

- 69 - GHIPPONI P., DARRIGOL J., SKALOVA R. et CVJETANOVIC B.
Etude de la pollution bactérienne de l'air dans une région de l'Afrique Sahélienne affectée par la méningite cérébro-spinale.
Méd. Trop. 1971 - 31 (2) : 197-205
- 70 - GILQUIN-COURTOIS C.
Etude des souches de Neisseria Meningitidis isolées en Belgique de 1969 à 1972.
Acta. Clin. Belg. 1973 - 27 (5-6) : 548-558
- 71 - GIROUD M.
Réflexions cliniques, épidémiologiques et prophylactiques à propos d'une épidémie récente de méningococcie.
Lyon Méd. 1971 - 225 (8) : 723-35
- 72 - GLAZKO A.J., WOLF L.M., DILL W.A. and BRATTON A.C.Jr
Biochemical studies on Chloramphenicol. (Chloromycetin) II : tissue distribution and excretion studies.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949 - 96 (4) : 445-59
- 73 - GLECKMAN R.A.
Warning : Chloramphenicol may be good for your health.
Arch. Intern. Med. 1975 - 135 (8) : 1125-6
- 74 - GLOKPOR F.
Incidence et répartition de la méningite cérébro-spinale au Togo : 1959-1969.
Afr. Méd. 1972 - 11 (101) : 559-570
- 75 - GOLDSCHNEIDER I., GOTSCHLICH E.C. and ARTENSTEIN M.S.
Human immunity to the Meningococcus. I : the role of humoral antibodies.
J. Exp. Med. 1969 - 129 : 1307-26
- 76 - GOLDSCHNEIDER I., GOTSCHLICH E.C. and ARTENSTEIN M.S.
Human immunity to the Meningococcus. II : développement of natural immunity.
J. Exp. Med. 1969 - 129 : 1327-48
- 77 - GOTSCHLICH E.C., LIU T.Y. and ARTENSTEIN M.S.
Human immunity to the Meningococcus. III : preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides.
J. Exp. Med. 1969 - 129 : 1349-65
- 78 - GOTSCHLICH E.C., GOLDSCHNEIDER I. and ARTENSTEIN M.S.
Human immunity to the Meningococcus. IV : immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers.
J. Exp. Med. 1969 - 129 : 1367-84
- 79 - GOTSCHLICH E.C., GOLDSCHNEIDER I. and ARTENSTEIN M.S.
Human immunity to the Meningococcus. V : the effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state.
J. Exp. Med. 1969 - 129 : 1385

- 80 - GREENFIELD S., SHEEHE P.R. and FELDMAN H.A.
Meningococcal carriage in a population of "normal" families.
J. Infect. Dis. 1971 - 123 (1) : 67-73
- 81 - HADGU P. and al.
Results of current therapy for pyogenic meningitis in child.
Ethiop. Med. J. 1973 - 11 : 67-73
- 82 - HAMBLETON G. et DAVIES P.A.
Diagnosis and management of bacterial meningitis.
Drugs 1974 - 8 (1) : 15-53
- 83 - HAN F.E., WISSMAN C.L.Jr and HOPPS H.E.
Mode of action of Chloramphenicol. III : Action of Chloramphenicol on
bacterial energy metabolism.
J. Bacteriol. 1955 - 69 : 215
- 84 - HAYEM F.
Traitement des méningites purulentes de l'enfant.
Sem. Hop. Paris 1967 - 43 (4) : 232-8
- 85 - HEYNE D.
Infections méningococciques en Belgique. Année 1974
Arch. Belg. Med. Soc. 1975 - 33 (5) : 277-307
- 86 - HOLMGREN E.B. and al.
Five cases of meningitis due to sulfonamide resistant meningococci.
Scand. J. Infect. Dis. 1973 - 5 (1) : 75-6
- 87 - HOLTEN E., VAAGE L., NEESS C., MIDTVEDT T. and JYSSUM K.
Sulfonamide resistant meningococci after sulfonamide prophylaxis
among naval recruits in Norway.
Scand. J. Infect. Dis. 1969 - 1 : 185-9
- 88 - HORNICK R.B., GALLAGER L.R., RONALD A.R., ABDULLAH J., KHAN M.A., KHAN I.,
HASSAN S., MESSER J., SHAFI M.J., ZAHEER N. and WOODWARD T.E.
Chloramphenicol treatment of pyogenic meningitis.
Bulletin of the University of Maryland School of Medicine 1960 - 51 : 43
- 89 - HUMBERT G. et FREYCON F.
L'Hemissuccinate de Chloramphenicol dans le traitement des méningites
purulentes.
J. Med. Lyon 1964 - 45 (1054) : 959-69
- 90 - HURIEZ C., BERGOEND H. et BERTEZ M.T.
La part prédominante des anti-infectieux retard et des cocktails médica-
menteux dans les toxidermies bulleuses avec nécro-épidermolyse.
(Syndrome de Debré, Lamy et Lamotte, post nommé syndrome de Lyell).
J. Med. Lyon 1972 - 53 (1232) : 1099-1104

- 91 - HURWITZ C. et BRAUN C.B.
Measurement of binding of Chloramphenicol by intact cells.
J. Bacteriol. 1967 - 93 : 1677
- 92 - IVLER D., LEEDOM J.M., THRUPP L.D., WEHRLE D.F., PORTNOY B. and
MATHIES A.W.Jr
Naturally occurring sulfadiazine resistant meningococci.
Antimicrob. Agents Chemother. 1964 - 4 : 444-50
- 93 - JACOBSON J.A., WEAVER R.E. and THORNSBERRY C.
Trends in meningococcal disease 1974.
J. Infect. Dis. 1975 - 132 (4) : 480-84
- 94 - JANBON M., BERTRAND A., BRUNEL D., EMBERGER J. JANBON F. et NAVARRO M.
Erythroblastopenie aiguë reversible du Thiamphénicol.
Lyon Méd. 1971 - 225 (N° spécial) : 17-23
- 95 - JEDINI H. et coll.
Méningite purulente du nourrisson. (Etude thérapeutique de 46 cas).
Tunisie Med. 1967 - 45 : 157
- 96 - JOURDAN J. et BERTRAND A.
Les modifications physico-chimiques du liquide céphalo-rachidien au cours
des méningites purulentes.
Méd. Interne 1973 - 8 (5) : 357-369
- 97 - JULIAN G.R.
Etudes expérimentales sur le mode d'action du Chloramphénicol sur la
synthèse des peptides de lysine.
Congrès Intern. de chimiothérapie, Washington 17-21 octobre 1965.
In Med. Clin. 1966, 61 (13) : 519
- 98 - KAZMIERCZAK A. et VERON M.
Etude de la sensibilité des souches bactériennes responsables des méningites
purulentes de l'enfant et mesure de l'activité antibiotique du liquide
céphalo-rachidien au cours du traitement.
Gaz. Méd. Fr. 1971 - 78 (suppl. N° 38) : 5-12
- 99 - KEISER G. et BUCHEGGER U.
Hematological side effects of Chloramphenicol and Thiamphenicol.
Helv. Med. Acta. 1973 - 37 (4) : 265-78
- 100 - KELLY R.S., HUNT A.D. et TASHMAN S.G.
Studies on the absorption and distribution of Chloramphenicol.
Pediatrics 1951 - 8 : 362-67
- 101 - KITTO W.
Chloramphenicol today.
J.A.M.A. 1975 - 233 (4) : 325
- 102 - KONTOMICHALOU P., PAPACHRISTOU E. and DAIKOS G.
Study on Neisseria Meningitidis strains, isolated from meningitis cases
and carriers during the 1968 meningitis epidemic in Greece.
Acta Microbiol. Hellen. 1969 - 14 (3) : 155-67

- 103 - LABRUNE B.
Les méningites à *Hemophilus influenzae*.
Rev. Prat. 1971 - 21 (26) : 3937-43
- 104 - LANDTHALER G., MAGARD H. et DE MENIBUS C.H.
A propos d'une hypothèse épidémiologique et pathogénique nouvelle
concernant les méningites purulentes.
Méd. Mal. Infect. 1974 - 4 (6 bis) : 355-63
- 105 - LAPEYSSONNIE L.
La méningite cérébro-spinale en Afrique.
Bull. O.M.S. 1963 - 28 (suppl.) : 1-103
- 106 - LAPEYSSONNIE L.
Etude épidémiologique comparée de la méningite cérébro-spinale méningo-
coccique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite,
en Afrique. Essai de synthèse.
Méd. Trop. 1968 - 28 (6) : 709-720
- 107 - LAPEYSSONNIE L. et TORRESI F.
Traitement de la méningite cérébro-spinale épidémique à méningocoques
par une injection unique de Sulfaméthoxy-pyridazine.
Presse Méd. 1962 - 70 : 2277-79
- 108 - LAPEYSSONNIE L., VANDEKERKOVE M. et CAUSSE G.
Epidémiologie et prophylaxie des méningococcies.
Rev. Hyg. Méd. Soc. 1969 - 17 (17) : 585-96
- 109 - LE BOUAR Y.
Quelques nouveaux aspects du traitement des méningites purulentes
de l'enfant.
Thèse - PARIS 1969
- 110 - LEEDOM J.M., IVLER D., MATHIES A.W., THRUPP L.D., PORTNOY B. and
WEHRLE P.F.
Importance of Sulfadiazine-resistance in meningococcal disease.
N. Engl. J. Med. 1965 - 273 : 1395-1401
- 111 - LEFEVRE M., MENARD M., MILLAN J., VANDEKERKOVE M. et FAUCON R.
La méningite cérébro-spinale à Fès en 1966-67. II : l'épidémie de Fès.
B : considérations bactériologiques. a : techniques adoptées et résultats.
Méd. Trop. 1969 - 29 (4) : 455-70
- 112 - LEFEVRE M., SIROL J., VANDEKERKOVE M. et FAUCON R.
Données biologiques et cliniques concernant le comportement de *Neisseria*
Meningitidis A vis à vis de quelques sulfamides et antibiotiques.
Observations faites à Fort-Lamy (Tchad) lors d'une poussée saisonnière de
méningite cérébro-spinale.
Bull. O.M.S. 1969 - 40 (3) : 331-42

- 113 - LELONG M., POLAERT J., DEROUBAIX P., DERAMBURE S., SOREZ J.P., VANLAEYS R., THELLIEZ P. et HOGEDEZ G.
Fréquence des méningites purulentes et purpura fulminans en dehors de la période néo-natale (à propos de 286 observations).
Lille Méd. 1975 - 20 (2) : 120-2
- 114 - LE NOC P., BOURGEADE A. et HOUSSIAUX J.P.
Bactériologie et épidémiologie des méningites purulentes observées à Abidjan, en milieu urbain.
Rev. Epidemiol. Med. Soc. Santé Publ. 1971 - 19 (7) : 683-95
- 115 - LE VIGUELLOUX J.
La méningite cérébro-spinale à méningocoques. Epidémiologie et problèmes prophylactiques.
Méd. Trop. 1974 - 34 (3) : 405-19
- 116 - LINZ R. et LECOCQ E.
Porteurs sains de méningocoques. Etude d'un groupe de famille.
Arch. Belg. Med. Soc. 1974 - 32 (5) : 267-76
- 117 - LINZ R., LECOCQ E., CUSTERMAN L., LEJOUR M. et MOMMENS M.
Contribution à l'étude de l'épidémie de méningococcie aiguë en Belgique. Etude de 60 malades et de leurs familles (1972-1973)
Arch. Belg. Med. Soc. 1973 - 31 (9-10) : 569-87
- 118 - LORRAIN J.M.
Diffusion tissulaire et passage dans le liquide céphalo-rachidien des antibiotiques.
Lyon Méd. 1972 - 228 (18) : 611-13
- 119 - LORRAIN J.M.
Panorama actuel de l'antibiothérapie.
Nouv. Presse Méd. 1974 - 3 (18) : 1162-68
- 120 - LOVELL S. and DUGDALE A.E.
The selection of antibiotics for the initial treatment of bacterial meningitis.
Med. J. Aust. 1973 - 1 : 529-32
- 121 - Mc CRUMB F.R.Jr, HALL H.E., IMBURG J., MERIDETH A., HELMHOLD R., DEFILLO J.B. and WOODWARD T.E.
Treatment of hemophilus influenzae meningitidis with Chloramphenicol and other antibiotics.
J.A.M.A. 1951 - 145 : 469
- 122 - Mc CRUMB F.R.Jr, HALL H.E., MERIDETH A.M., DEANE G.E., MINOR J.V. and WOODWARD T.E.
Chloramphenicol in the treatment of meningococcal meningitis.
Am. J. Med. 1951 - 10 : 696-703

- 123 - Mc CRUMB F.R.Jr, SNYDER M.J. and HICKEN W.J.
The use of Chloramphenicol acid succinate in the treatment of
acute infections.
Antibiotics Annual. 1957 - 58 : 837
- 124 - Mc LEAN I.W., SCHWAB J.L., HILLEGAS A.B. and SCHLINGMAN A.S.
Susceptibility of microorganisms to Chloramphenicol (Chloromycetin).
J. Clin. Invest. 1949 - 28 : 953
- 125 - MANDE R.
Rapport du groupe de travail sur la méningite cérébro-spinale.
Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.
Section d'Epidémiologie. Scéance du 23 juin 1975.
- 126 - MATHIES A.W., LEEDOM J.M., THRUPP L.D., IVLER D., PORTNOY B.
and WEHRLE P.F.
Experience with ampicillin in bacterial meningitis.
Antimicrob. Agents Chemother. 1966 - 1965 : 610-617
- 127 - MATHIES A.W., LEEDOM J.M., IVLER D., WHERLE P.F. and PORTNOY B.
Antibiotic antagonism in bacterial meningitis.
Antimicrob. Agents Chemother. 1967 - 218
- 128 - MAXWELL R.E. and NICKEL V.S.
The antibacterial activity of the isomers of Chloramphenicol.
Antibiot. Chemother. 1954 - 4 : 289
- 129 - MAZARE Y., AMBLARD P., MICOUD M., PALLO D., CADOZ M. et MASSOT C.H.
Les accidents cutanés des sulfamides.
Grenoble Médico. Chir. 1971 - 9 (20) : 787-90
- 130 - MEHTA S., KALSI H.K., JAYARAMAN S. and MATHUR V.S.
Chloramphenicol metabolism in children with protein - calorie malnutrition.
Am. J. Clin. Nutr. 1975 - 28 (9) : 977-81
- 131 - MENARD M., LEFEVRE M., VANDEKERKOVE M., MILLAN J. et FAUCON R.
La méningite cérébro-spinale à Fès en 1966-67. II : l'épidémie de Fès.
B : considérations bactériologiques.
b : sensibilité in vitro à 3 sulfamides et 6 antibiotiques de 396 souches
de Neisseria Meningitidis isolées au cours de l'épidémie.
Méd. Trop. 1969 - 29 (5) : 565-75
- 132 - MILLAR J.W., SIESS E.E., FELDMAN H.A., SILVERMAN C. and FRANK P.
In vivo and in vitro resistance to sulfadiazine of Neisseria
Meningitidis.
J.A.M.A. 1963 - 186 : 139-41
- 133 - MODAI J.
Les méningites purulentes.
Cah. Méd. 1972 - 13 (10) : 811-15
- 134 - MOINARD D., ESPAZE E.P., BILLAUDEL S. et col.
Etude bactériologique des méningites purulentes ou bactériennes observées
au C.H.R. de Nantes.
Arch. Méd. Ouest 1974 - 6 (9) : 633-49

- 135 - MONCHICOURT D.
Séminaire sur la surveillance épidémiologique et la lutte contre la
méningite cérébro-spinale. Compte rendu.
Conférence O.C.C.G.E. et O.C.E.A.C. Lagos - mars 1972 : p. 801-18
- 136 - MONNIER J. et AUVERGNAT J.C.
Le passage des antibiotiques dans le liquide céphalo-rachidien et
les applications pratiques qu'il faut en déduire.
Rev. Prat. 1973 - 23 (53 bis) : 71-77
- 137 - MOZZICONACCI P.
A propos du traitement des méningites suppurées.
Presse Méd. 1971 - 79 (4) : 121-2
- 138 - MOZZICONACCI P. et LE BOUAR Y.
Principes du traitement des méningites suppurées.
Rev. Prat. 1971 - 21 (26) : 3 861-74
- 139 - MOZZICONACCI P. et LE BOUAR Y.
Traitement des méningites suppurées à germes multirésistants.
Sem. Hop. Ther. 1974 - 50 (2) : 123-5
- 140 - MOZZICONACCI P. et LE BOUAR Y.
Méningites suppurées.
Encycl. Méd. Chir. Paris, Pédiatrie 1975 - 4 098 A-10
- 141 - MPAIRWE Y. et MATOVU H.L.
Cerebrospinal Meningitidis in East Africa 1911-1965
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1971 - 65 (1) : 70-7
- 142 - MUNFORD R.S., DE VASCONCELOS Z.J.S., PHILLIPS C.J. et col.
Eradication of carriage of Neisseria Meningitidis in families :
a study in Brazil.
J. Infect. Dis. 1974 - 129 (6) : 644-49
- 143 - MURAZ G., CHIRLE H. et QUEGUINE Y.
Traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoque.
Presse Méd. 1938 - (46) : 1113-16
- 144 - MURRAY J.D., FLEMING P., WEBER J., HSUEN J., BANNATYNE R. et ANGLIN C.
The continuing problem of purulent meningitis in infants and children.
Pediatr. Clin. North Am. 1974 - 21 (4) : 967-80
- 145 - NAJEAN Y.
Accidents hématologiques dûs aux médicaments.
Concours Méd. 1975 - 97 (26) : 4303-23
- 146 - NARBONEE C., JEGO J. et CATHALAN G.
Difficultés de la prophylaxie de la méningite cérébro-spinale en milieu
militaire. Etude dynamique du portage des méningocoques au sein d'une
unité atteinte par un début d'épidémie.
Méd. Armées 1974 - 2(6) : 535-38

- 147 - NATHAN D.
Puromycin inhibition of protein synthesis. Incorporation of puromycin into peptide chains.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1964 - 51 : 585
- 148 - NAVEL M. JACQUET Y. et CADUDAL J.L.
Accidents des antibiotiques chez l'enfant.
Méd. Infant. 1974 - 81 (7) : 649-74
- 149 - NELSON K.E., LEVIN S., SPIES H.W. and LEPPER M.H.
Treatment of Hemophilus Influenzae meningitis. A comparaison of Chloramphenicol and Tetracycline.
J. Infect. Dis. 1972 - 125 (5) : 459-65
- 149 bis - NJOKU-OBI A.N. and AGBO J.A.C.
Meningococcal carrier rates in parts of eastern Nigeria.
Bull. WHO 1976 - 54 : 271-73
- 150 - OGUNBI O.
Pyogenic Meningitis in Lagos.
West. Afr. Med. J. 1970 - 19 (3) : 90-2
- 151 - O.M.S.
Morbidity and Mortality statistics. Meningococcal infections.
Rapp. Statist. Sanit. Mond. 1968 - 21 (7) : 478-504
- 152 - O.M.S.
La méningite cérébro-spinale en Afrique.
Chron. O.M.S. 1969 - 23 (2) : 61-71
- 153 - O.M.S.
La méningite cérébro-spinale. Surveillance épidémiologique et lutte.
Chron. O.M.S. 1973 - 27 : 375-80
- 154 - O.M.S.
Surveillance des méningococcies.
Relevé Epid. Hebd. 1973 - 20 : 214
- 155 - O.M.S.
Maladies infectieuses : nombre de cas notifiés par mois ou par périodes de quatre semaines.
Rapp. Statist. Sanit. Mond. (Genève) : années 1972 à 1975 (n° 2 et 8)
- 156 - O.M.S.
La situation sanitaire en Afrique Noire.
Chron. O.M.S. 1976 - 30 : 3-5
- 157 - O.M.S.
Lutte contre la méningite cérébro-spinale. Rapport d'un groupe d'étude de l'O.M.S.
Série de rapports techniques O.M.S. 1976 n° 588 : 3-31

- 158 - PARKER R.T., SNYDER M.J., LIU R.S.J., LOOPER J.W.Jr and WOODWARD T.E.
Therapeutic range of Chloramphenicol in purulent meningitis.
Antibiotic Med. 1955 - 1 : 192
- 159 - PENE P., BOURGEADE A., GIORDANO C. et DJEDJE A.
Les méningites à pneumocoques. A propos de 31 observations.
Sem. Hop. Paris 1970 - 46 (15) : 1000-9
- 160 - PERINO L.
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Médecine Tropicale.
Juillet 1975 (Communication personnelle).
- 161 - PIRAME Y., PATAcq-CROUTZET J., N'GUYEN TRUNG LUONG, DUJEU G.,
HERAUT L. et SAWADOGO R.
La méningite à pneumocoque en pratique africaine. Données épidémiologiques
et cliniques en Haute-Volta.
Méd. Trop. 1968 - 28 (2) : 165-76
- 162 - PIRAME Y., PATAcq-CROUTZET J., N'GUYEN TRUNG LUONG, DUJEU G.,
HERAUT L. et SAWADOGO R.
Commentaires à propos de 126 cas de méningites à pneumocoques observés
à l'hôpital de Ouagadougou (Haute-Volta).
Bull. Soc. Pathol. Exot. 1968 - 61 (2) : 154-62
- 163 - POLAK B.C.P., WESSELING H., DIEN SCHUT, HERXHEIMER A. and MEYLER L.
Blood dyscrasias attributed to Chloramphenicol.
Acta. Med. Scand. 1972 - 192 (5) : 409-14
- 164 - PRAUD E.
Méningites à pneumocoques.
Rev. Prat. 1971 - 21 (26) : 3921-34
- 165 - RAULT Ph.
Chloramphénicol et ses dérivés.
Encycl. Méd. Chir. Paris. Maladies infectieuses - 1976 : 8004-I-10
- 166 - REBSTOCK M.C., CROOKS H.M.J., CONTROULIS J. and BARTZ Q.R.
J. Am. Chem. Soc. 1949 - 71 : 2 458
- 167 - REVUZ J. et TOURAINÉ R.
Les réactions allergiques aux Pénicillines.
Nouv. Presse Méd. 1974 - 3 (18) : 1169-77
- 168 - REY M., ACAR J.F., DIOP-MAR I., SOW A., BEUTTER J. et DANJOU G.
La méningite cérébro-spinale à méningocoque en Afrique.
Traitement par injection intra musculaire unique de Chloramphénicol.
Nouv. Presse Méd. 1975 - 4 (17) : 1 289
- 169 - REY M. et DOINEAU C.
Les problèmes thérapeutiques actuellement posés en Afrique par la
méningite cérébro-spinale.
Lyon Méd. 1972 - 228 (18) : 633-36

- 170 - REY M., LAFAIX Ch., DIOP-MAR I. et TREVoux C.
Aspects épidémiologiques des méningites purulentes en Afrique Tropicale.
(D'après 1 052 cas observés à Dakar).
Lyon Méd. 1972 - 228 (18) : 503-8
- 171 - REY M., OUEDRAOGO L., DIOP-MAR I., DANJOU G., BEUTTER J.,
SOW A. et ACAR J.F.
Traitement de la méningite cérébro-spinale épidémique à méningocoque
par injection intra-musculaire unique de Chloramphénicol en suspension
huileuse.
Afr. Méd. 1975 - 14 (132) : 615-18
- 171 bis - REY M., OUEDRAOGO L., SALIOU P. et PERINO L.
Traitement minute de la Méningite cérébro-spinale épidémique par
injection intra musculaire unique de Chloramphénicol (suspension huileuse).
Med. Mal. infect. 1976 - 6 (4) : 120-124
- 172 - RICH M.L., RITTERHOF R.J. and HOFFMAN R.J.
A fatal case of aplastic anemia following Chloramphenicol therapy.
Ann. Intern. Med. 1950 - 33 : 1459
- 173 - ROLLAND J.C. et GRENIER B.
Les méningites de l'enfant. I : les méningites purulentes de l'enfant.
Concours Méd. 1973 - 95 (41) : 5735-49
- 174 - ROSS S., PUIG J.R., and ZAREMBA E.A.
Chloramphenicol acid succinate (sodium salt). Some preliminary clinical
and laboratory observations in infants and children.
Antibiotics Annual. 1957 - 58 : 803
- 175 - ROWE D.S., VANDEKERKOVE M. and GRAB B.
Serum immunoglobulin concentrations in epidemic meningococcal
meningitis in Niger.
Bull. O.M.S. 1971 - 45 (6) : 837-39
- 176 - ROY T.E., KRIEGER E., CRAIG G., COHEN D., Mc NAUGHTON G.A.
and SILVERTHORNE N.
Studies on the absorption of Chloramphenicol in normal children in
relation to the treatment of meningitis.
Antibiot. Chemother. 1952 - 2 : 505-16
- 177 - SCHOENBACH E.B., SPENCER H.C. and MONNIER J.
Treatment of Hemophilus influenzae meningitis with Aureomycin and
Chloramphenicol.
Am. J. Med. 1952 - 12 : 263-76
- 178 - SCHULKIND M.L., ALTMEIER W.A. et AYOUB E.
A comparaison of Ampicillin and Chloramphenicol therapy in Hemophilus
influenzae meningitis.
Pediatrics 1971 - 48 (3) : 411-21

- 179 - Seminaire international sur les vaccinations en Afrique.
Bamako 20,21 et 22 novembre 1974.
Agence Africaine pour la Médecine Préventive.
Edition Fondation Mérieux. Lyon. Avril 1975 - 369 pages.
- 180 - SERIKI O.
Pyogenic meningitis in infancy and childhood. A survey of this disease
based on observation of 156 African patients with a high mortality rate.

Clin. Pediatr. 1970 - 9 (1) : 17-21
- 181 - SERRE-BOISSEAU F.
La méningite à méningocoque en France de 1968 à 1972.
Bull. O.M.S. 1973 - 48 (6) : 675-83
- 182 - SHACKELFORD P.G., BOBINSKI J.E., FEIGIN R.D. and CHERRY J.D.
Therapy of hemophilus influenzae meningitis reconsidered.
N. Engl. J. Med. 1972 - 287 (13) : 634-8
- 183 - SIPPEL J.E., GIRGIS N.I., EL GHOROURY A., WAHDAN M.H., HABLAS R.
and RAHKA A.E.
Prevalence of Neisseria meningitis serogroups in Egypt.
Trop. Geogr. Méd. 1973 - 25 : 350-4
- 184 - SIROL J., LEFEVRE M., LASSALLE Y. et LENTRADE Ph.
Quelques aspects nouveaux des méningites purulentes en Afrique Sahélienne.
Etude clinique, bactériologique et thérapeutique de 368 cas observés en
1968 à Fort-Lamy (Tchad).
Méd. Trop. 1969 - 29 (4) : 443-54
- 185 - SIROL J. et LEFEVRE M.
Manifestations articulaires au cours des méningites à méningocoque A ;
aspects cliniques évolutifs et thérapeutiques.
Méd. Trop. 1969 - 29 (5) : 559-64
- 186 - SKRANDIES G. et HAUSMANN K.
Knochenmarkschäden nach Chloramphenicol Behandlung in Hamburg und
Umgebung.
Med. Klin. 1972 - 67 (16) : 569-77
- 187 - SLUNGAARD R.K.
Hemophilus influenzae meningitis : Ampicillin of Chloramphenicol treatment ?
Pediatrics 1972 - 50 : 347
- 188 - SMITH A.L.
Therapy of influenzal meningitis considered.
N. Engl. J. Med. 1972 - 287 : 664-5
- 189 - SMITH J.A., BUTLER T.C. and POOLE D.T.
Effect of protein-depletion in guinea-pigs on glucuronate-conjugation
of Chloramphenicol by liver microsomes.
Biochem. Pharmacol. 1973 - 22 (8) : 981-83

- 190 - SMITH D.H., INGRAM D.L., SMITH A.L., GILLES F. et BRESNAN J.
Bacterial meningitis. A symposium.
Pediatrics 1973 - 52 (4) : 586-600
- 191 - SNYDER M.J. and WOODWARD Th. E.
The clinical use of Chloramphenicol
Med. Clin. North. Am. 1970 - 54 (5) : 1187-97
- 192 - SOTTO J.J., SIMON P., SUBTIL E., ROZENBAUM A., NAJEAN Y. et PECKING A.
Lettre : toxicité hématologique du Thiophénicol.
Nouv. Presse Méd. 1976 - 5 (33) : 2163
- 193 - SUTHERLAND J.M.
Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts
of Chloramphenicol.
Am. J. Dis. Child. 1959 - 97 : 761
- 194 - TABER L.H., YOW N.D. and NIEBERG F.G.
The penetration of broad-spectrum antibiotics into the cerebrospinal
fluid.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967 - 145 : 473-81
- 195 - THIEFFRY J.C. et CHARLAS J.
Méningite cérébro-spinale à méningocoque.
Rev. Prat. 1971 - 21 (26) : 3909-19
- 196 - THOMSON K.D.B.
Mortality trends of epidemic meningitis in northern areas of Nigeria :
1961-1970.
J. Trop. Med. Hyg. 1973 - 76 (1) : 8-12
- 197 - TRAUT R.R. and MONRO R.E.
The puromycin reaction and its relation to protein synthesis.
J. Mol. Biol. 1964 - 10 : 63
- 198 - TREVOUX C.
Etude statistique de 1 052 cas de méningites purulentes observées
à Dakar (Sénégal).
Thèse Doct. Méd. - Univ. Claude Bernard LYON 1972
- 199 - TRIAU R.
Les nouveaux vaccins méningococciques.
Nouv. Presse Méd. 1974 - 3 (36) : 2325-8
- 200 - TRIAU R.
La méningite cérébro-spinale : son traitement et sa prévention modernes.
Séminaire international sur les vaccinations en Afrique.
Bamako 20-22 novembre 1974.
Edition Fondation Mérieux - Lyon avril 1975 - p. 135-182

- 201 - TRIAU R.
Traitement et prophylaxie actuels des méningococcies.
Rev. Prat. 1975 - 25 (29) : 2339-54
- 202 - TRIAU R.
Développement des vaccins méningococciques. Situation en 1976.
New Trends and developments in vaccins. A comprehensive two-day
international conference. Brussels 18-19 october 1976.
Chicago 6-7 december 1976.
- 203 - VANDEKERKOVE M., CAUSSE G., LAPEYSSONNIE L. et FAUCON R.
Sensibilité aux sulfamides des méningocoques du sérotype A.
Bull. O.M.S. 1969 - 41 (6) : 843-50
- 204 - VANDEKERKOVE M. et GIRAUD D.
Données récentes sur les méningocoques et les méningococcies.
Méd. Mal. Infect. 1972 - 2 (12) : 449-57
- 205 - VANDEKERKOVE M., LEFEVRE M. MENARD M., MILLAN J. et FAUCON R.
La méningite cérébro-spinale à Fès. II : épidémie de Fès.
Considérations immunosérologiques.
Méd. Trop. 1970 - 30 (2) : 155-61
- 206 - VASQUEZ D.
Binding of Chloramphenicol to ribosomes.
Biochim. Biophys. Acta. 1966 - 114:277
- 207 - VERGER P., BATTIN J., GUILLARD J.M. et LAIGLE J.L.
Aspects cliniques et étiologiques des méningites purulentes de
l'enfant (nouveau-né exclu).
Bordeaux Méd. 1972 - 5 (17) : 2181-88
- 208 - VEYSSIER P.
Affections à méningocoques.
Encycl. med. chir. Paris. Maladies infectieuses 1976 - 8 013 - A 10
- 209 - VEZARD Y., CASTETS M., SAMB A. et DIOP-MAR I.
Bactériologie des méningites au centre hospitalier de Fann à Dakar.
Méd. Mal. Infect. 1975 - 5 (9) : 473-76
- 210 - VIGIL E.R., SANCHEZ BADIA J., LOPEZ SASTRE J., FIDALGO ALVAREZ J.,
SUAREZ MENENDEZ E., GARCIA MUNOZ M.T., ROZA SUAREZ M. et
ARTECKE GUIASOLA J.
Infections méningococciques et méningites purulentes de l'enfant.
Etude clinique et thérapeutique. A propos de 439 cas.
Arch. Fr. Pediatr. 1973 - 30 (2) : 203-4
- 211 - WALLACE J.F., SMITH R.H., GARCIA M. and PETERSDORF R.G.
Antagonism between Penicillin and Chloramphenicol in experimental
pneumococcal meningitis.
Antimicrob. Agents Chemother. 1965 - 439

- 212 - WALLERSTEIN R.O., CONDIT P.K., KASPER C.L. et al.
Statewide study of Chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia.
J.A.M.A. 1969 - 208 : 2045-50
- 213 - WEBER M.J. et DEMOSS J.A.
The inhibition by Chloramphenicol of nascent protein formation in
Escherichia Coli.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1966 - 55 : 1224
- 214 - WESTENFELDER G.O. and PATERSON P.Y.
Life threatening infection. Choice of alternate drugs when Penicillin
cannot be given.
J.A.M.A. 1969 - 210 : 845
- 215 - WHITTLE H.C., DAVIDSON N.Mc D., GREENWOOD B.M., WARREL D.A. and al.
Trial of Chloramphenicol for meningitis in northern savanna of Africa.
Br. Med. J. 1973 - 3 (5876) : 379-81
- 216 - WHITTLE H.C., TUGWELL P., EGLER L.J. and GREENWOOD B.M.
Rapid bacteriological diagnosis of pyogenic meningitis by latex
agglutination.
Lancet 1974 (7881) : 619-21
- 217 - WHRIGHT L.J., KIDAN T.G. and FLORDE J.J.
Meningitis due to a group A sulfonamide-resistant meningococcus
in Ethiopia.
Ethiop. Med. J. 1970 - 8 (3) : 137-40
- 218 - WIGGINS G.L., HOLLIS D.G. and WEAVER R.
Prevalence of serogroup and sulfonamide resistance of meningococci
from the civilian population in the United-States 1964-1970.
Amer. J. Public Health 1973 - 63 (1) : 59-65
- 219 - WILLEMIN-CLOG L., RAYNAUD J., MENUT G., MICHEL J., MALPUECH F. et
PETETIN F.
Etude critique de l'antibiothérapie des méningites purulentes de
l'enfant.
Arch. Fr. Pediatr. 1971 - 28 (4) : 452
- 220 - WISSMAN C.L., SMADEL J.E., HAHN F.E. and HOPPS H.E.
Mode of action of Chloramphenicol. I : action of Chloramphenicol on
assimilation of ammonia and on synthesis of proteins and nucleic acids
in Escherichia Coli.
J. Bacteriol. 1954 - 67 : 662-73
- 221 - WOLFE A.D. and HAHN F.E.
Mode of action of Chloramphenicol. IX : effects of Chloramphenicol upon
a ribosomal amino-acid polymerization system and its binding to
bacterial ribosome.
Biochim. Biophys. Acta. 1965 - 95 : 146

- 222 - WOEHRLE R.C.
La répartition dans les tissus et les liquides organiques des antibiotiques d'origine naturelle.
Thèse Médecine Lyon 1968
- 223 - YOURASSOWSKY E., SCHOUTENS E. et VANDERLINDEN M.P.
Etude de la sensibilité in vitro des méningocoques et son implication en prophylaxie.
Arch. Belg. Med. Soc. 1973 - 31 (6-7) : 449-54
- 224 - YOURASSOWSKY E. et MONSIEUR R.
Limite de l'antagonisme de la Pénicilline G et du Chloramphénicol sur *Neisseria Meningitidis*.
Lyon Med. 1972 - 228 (18) : 617-20
- 225 - YUKIOKA M. and MORISAWA S.
Enhancement of the phenylalanyl oligo-nucleotide binding to the peptidyl recognition center of ribosomal peptidyl transferase and inhibition of the Chloramphenicol binding to ribosomes.
Biochim. Biophys. Acta. 1971 - 254 : 304-305
- 226 - YUNIS A.A.
Drug induced bone marrow injury.
Adv. Intern. Med. 1969 - 15 : 357-76
- 227 - YUNIS A.A.
Chloramphenicol induced bone marrow suppression.
Semin. Hematol. 1973, 10, (3) : 225-34
- 228 - ZAROUF M.
Traitement des méningites purulentes par l'association Sulfamethoxazole-triméthoprimé.
Thèse Médecine - Dakar 1971
- 229 - ZELKOWITZ L., TCHOU H., ARIMURA G. et al.
Chloramphenicol and protein synthesis in mammalian cell free system.
Clin. Res. 1967 - XV - 1 : 67
- 230 - ...
Traitement de la méningite cérébro-spinale par la Sulfanilamido-4-Diméthoxy-5-6-Pyrimidine.
Med. Trop. 1964 - 24 (n° spec.) : 21-56
- 231 - ...
Chloramphenicol-induced bone marrow suppression.
J.A.M.A. 1970 - 213 (7) : 1183-84
- 232 - Traitement des méningites à bacille de Pfeiffer : Ampicilline ou Chloramphénicol ?
Rev. Pédiatr. 1973 - 9 (1) : 37-38

- 233 - ...
La méningite cérébro-spinale au Brésil.
Concours Méd. 1974 - 96 (42 - suppl.):40-42
- 234 - ...
Initial treatment of meningitis in children (Chloramphenicol).
Med. Lett. Drugs Ther. 1975 - 17 (4) : 15-16
- 235 - ...
Meningococcal meningitis in 1975.
Br. Med. J. 1976 - 1 (6007) : 466.

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

